

(51) Int. Cl.	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D233/78			C07D233/78	
A61K 31/415			A61K 31/415	
31/42	ADU		31/42	ADU
31/425	AED		31/425	AED
31/495			31/495	

審査請求 未請求 請求項の数21 O.L. (全55頁) 最終頁に続く

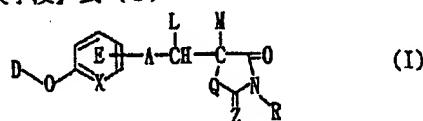
(21)出願番号	特願平8-107989	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成8年(1996)4月26日	(72)発明者	左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
(31)優先権主張番号	特願平7-150048	(72)発明者	松谷 悅哉 兵庫県神戸市東灘区本山南町8丁目5-6 -808
(32)優先日	平7(1995)6月16日	(72)発明者	百瀬 祐 兵庫県宝塚市すみれガ丘3丁目2番1-21 3号
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)
(31)優先権主張番号	特願平7-234235		
(32)優先日	平7(1995)9月12日		
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

(54)【発明の名称】複素環化合物、その製造法及び用途

(57)【要約】 (修正有)

【課題】抗癌作用を有する複素環化合物の提供。

【解決手段】式(I)

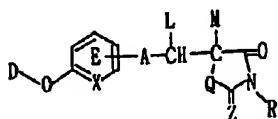


〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは複素環基等の置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは酸素原子、硫黄原子又は-N(R°)- (R°は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてよい。〕で表される複素環化合物又はその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R')-（R'は水素原子又は低級アルキル基を示す。）、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。〕で表される複素環化合物又はその塩。

【請求項2】部分構造式

【化2】



である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】D及びRがそれぞれ置換されていてもよい複素環基で置換された炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項4】Rが(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(7)シアノ基および(8)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項5】置換されていてもよい複素環基の置換基がC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₄₋₁₀アリール、C₅₋₁₀アラルキル、C₆₋₁₀アリー_{ル-C₁₋₁₀アルケニル、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₁₀アルキル基または芳香族複素環-C₁₋₁₀アルケニル基である請求項4記載の化合物又はその塩。}

【請求項6】置換されていてもよいアミノ基がC₁₋₁₀アシルアミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基又は、4ないし6員環状アミノ基である請求項4記載の化合物又はその塩。

【請求項7】複素環基がオキサゾリル又はチアゾリルで

ある請求項3記載の化合物又はその塩。

【請求項8】XがCHである請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項9】Aが炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項10】Q及びZが酸素原子である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項11】L及びMが水素原子である請求項1記載の化合物又はその塩。

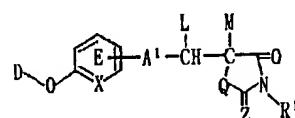
【請求項12】E環がC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロおよびヒドロキシル基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項13】5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンまたは5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンである請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項14】請求項1記載の化合物又はその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】式

【化3】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、A'は結合手又は2価の脂

脂肪族炭化水素基を、 R' は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは $-N(R^{\circ})-$ (R° は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。ただし、 A' が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を含有してなる抗癌剤。

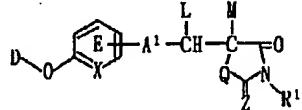
【請求項16】 A' が炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項17】 R' が置換されていてもよい炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項18】乳癌治療剤である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項19】式

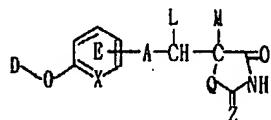
【化4】



(式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、 A' は結合手又は2価の脂肪族炭化水素基を、 R' は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは $-N(R^{\circ})-$ (R° は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。ただし、 A' が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を含有してなるチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項20】式

【化5】



(式中、Dは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Qは $-N(R^{\circ})-$ (R° は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。)で表される化合物又はその塩と式

R-W

(式中、Wは脱離基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩と式

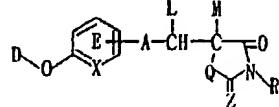
20 【請求項16】 A' が炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項17】 R' が置換されていてもよい炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項18】乳癌治療剤である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項19】式

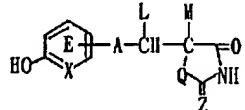
【化6】



(式中の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項21】式

【化7】



30 (式中、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Qは $-N(R^{\circ})-$ (R° は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。)で表される化合物又はその塩と式

R-W

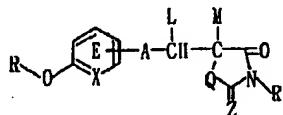
(式中、Wは脱離基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩と式

50 【請求項16】 A' が炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

5

シル基、(6)炭化水素基もしくはアシリル基で置換されていてもよいヒドロキシリル基、(7)炭化水素基もしくはアシリル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシリル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。】で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化8】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

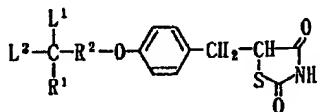
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬とりわけ抗癌剤として有用な新規複素環化合物、その製造法及び剤に関する。

【0002】

【従来の技術】特開昭55-22636には、式

【化9】



【式中、R'はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、あるいは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個有する5又は6員の異項環基、または

【化10】

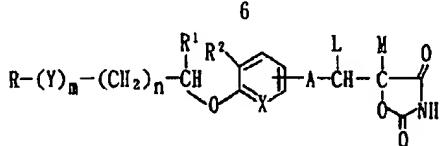


(ただしR'、R''は同一または異なるて低級アルキル基を示すかまたはR'、R'''が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、R'、R'''に隣接する窒素原子とともに5または6員環を形成していてもよい)で表わされる基を示す。R'は結合手または低級アルキレン基を示す。R''がアルキル基であるときL'、L''は同一または異なるて低級アルキル基を示すかまたはL'、L''が結合してアルキレン基を形成していてもよい。またR''がアルキル基でないときはL'、L''は上記定義の他に水素原子であってもよい)で表わされるチアゾリジン誘導体が記載されており、これらの化合物が血中脂質及び血糖低下作用を有することも開示されている。

【0003】特開平7-165735には、式

【化11】

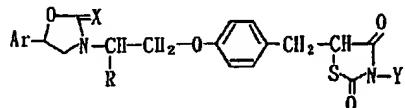
10



【式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を、Yは-CO-, -CH(OH)-または-NR'- (ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。)で示される基を、mは0または1を、nは0、1または2を、Aは炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素残基をそれぞれ示す。R'は水素原子またはアルキル基を、R''は置換されていてもよいヒドロキシリル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシリル基、二トロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかまたはLとMが互いに形成して両者で1個の結合手を形成していてもよい。】で表される2,4-オキサゾリジン誘導体及びその塩と、これらの化合物の糖尿病治療薬としての用途が開示されている。

【0004】特開平6-157522には、式

【化12】



【式中、Rは炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。Xは酸素原子または硫黄原子を示す。Yは水素原子または基-A-COOH (Aは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す。)を示す。Arは同一もしくは異なって1ないし5個の置換分(a)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基を示す。該置換分(a)としてはハロゲン、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを有するハロアルキル、ヒドロキシ、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを示す。】で表されるチアゾリジン誘導体が高血糖症、高脂血症および肥満症等の予防薬および/または治療薬として有用であると開示されている。しかしながら、これらのアゾリジン化合物についての抗癌剤の用途は知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来より、抗癌剤の研究は幅広くなされ、より副作用が少なく、実用価値の高い抗癌剤が望まれている。例えば、初期の乳癌で転移のみられない場合でも、既知の抗癌剤の組み合わせによる補助化学療法の熱心な研究にもかかわらず、治療効果は一時的なものに過ぎず、患者の根治には成功していないし、副作用や薬物による二次発癌の危険性を伴っている。

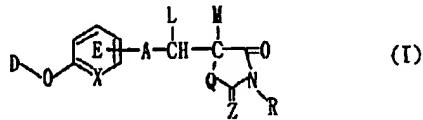
50 る。さらに浸潤を伴うような進行した乳癌患者には補助

化学療法は適用できないと考えられている（例えば、デヴィタ、ヘルマン、ローゼンバーグ編、「インポータントアドヴァンス イン オンコロジー 1990」ジー・ビー・リッピンコット カンパニー（フィラデルフィア）1990の183ページ 第11節「転移巣のない乳癌における補助化学療法」）。そのため、癌細胞を選択的に阻害する及び従来のものと異なった新しい作用機序に基づく抗癌剤の開発が待たれている。本発明の目的は、このようなより副作用が少なく、新しい作用機序に基づく抗癌剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく種々検討した結果、アソリジンの3位に置換基を有し、かつ5位に炭素原子を2個以上介して側鎖が置換していることに化学構造上の特徴がある式

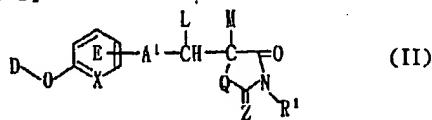
【化13】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R°)- (R°は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成しててもよい。ただし、A'が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩を含有してなる抗癌剤、(4)化合物(II)又はその塩を含有してなるチロシンキナーゼ阻害剤、

【0007】すなわち、本発明は(1)化合物(I)又はその塩、(2)化合物(II)又はその塩を含有してなる医薬組成物、(3)式

【化14】

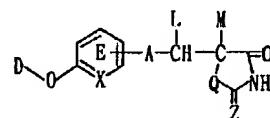


〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水

素基を、XはCH又はNを、A'は結合手又は2価の脂肪族炭化水素基を、R'は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R°)- (R°は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれ自身水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成しててもよい。ただし、A'が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩を含有してなる抗癌剤、(4)化合物(II)又はその塩を含有してなるチロシンキナーゼ阻害剤、

【0008】(5)式

【化15】

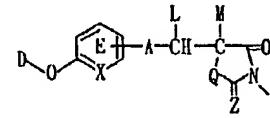


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

R-W

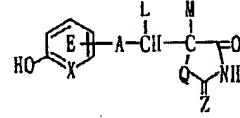
30 【式中、Wは脱離基を、Rは前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化16】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法、および(6)式

【化17】

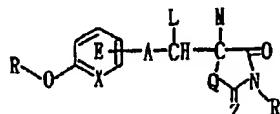


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

R-W

〔式中、Wは脱離基を、Rは前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化18】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法に関する。

【0009】Dで示される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基などが挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数1ないし10の脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert.-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシルなど炭素数1ないし10（好ましくは炭素数1ないし8）の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基）、例えばビニル（エテニル）、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ベンテニル、2-ベンテニル、3-ベンテニル、4-ベンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘブテニル、1-オクテニル、エチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘブチニル、1-オクチニル、ゲラニルなど炭素数2ないし10（好ましくは炭素数2ないし8）の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基）などが挙げられる。

【0010】脂環族炭化水素基としては、例えば炭素数3～7の脂環族炭化水素基が挙げられる。このような脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3ないし7の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基）、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘブテニル、2-シクロヘブテニル、3-シクロヘブテニル、2,4-シクロヘブタジエニルなど炭素数5ないし7の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基）などが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数6～14の芳香族炭化水素基が挙げられる。このような芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル（ α -ナフチル、 β -ナフチル）などのC₆～₁₄アリール基などが挙げられる。

【0011】芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭

素数7～20の芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばC₆～₁₄アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）、C₆～₁₄アリール-C₁～₄アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）などが挙げられる。脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもののうち、炭素数4～9のものが挙げられる。このような脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロブロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペニテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルブロピル、シクロヘブチルメチル、シクロヘブチルエチルなどが挙げられる。Dで示される炭化水素基は、好ましくは脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基である。

【0012】Dで示される炭化水素基は、置換可能な位置に、例えば「置換されていてよい複素環基」、「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「置換されていてよい芳香族炭化水素基」、「芳香脂肪族炭化水素基」、「ハロゲン原子」、「二トロ基」、「置換されていてよいアミノ基」、「置換されていてよいアシル基」、「置換されていてよいヒドロキシル基」、「置換されていてよいチオール基」、「エステル化されていてよいカルボキシル基」、「シアノ基」及び「オキソ基」から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてよい。

【0013】Dで示される炭化水素基の置換基として示した「置換されていてよい複素環基」における複素環基としては、環構成原子として炭素以外にN、O、Sから選ばれる1ないし4個の原子を含む5～7員複素環基または縮合環基が挙げられる。このような5～7員複素環基としては、例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員複素環基等が挙げられる。また、縮合環基としては、例えば上記した5～7員複素環基が2個以下の窒素原子をふくむ6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合した基が挙げられる。

【0014】複素環基の具体例としては、例えば、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、クロマン、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、

イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、ベンズピラゾール-3-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル、フリル、チエニル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、トリアジニル、ベンソフラニル、イソベンソフラニル、ベンゾ[b]チエニル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等が挙げられる。これらの中でもオキサゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルが好ましく、オキサゾリルまたはチアゾリルがさらに好ましい。

【0015】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-エチル-1-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニ

ル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-ブロピニル、2-ブロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0016】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「脂環族炭化水素基」としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～12のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2, 2, 1]ヘプチル、ビシクロ[2, 2, 2]オクチル、ビシクロ[3, 2, 1]オクチル、ビシクロ[3, 2, 2]ノニル、ビシクロ[3, 3, 1]ノニル、ビシクロ[4, 2, 1]ノニル、ビシクロ[4, 3, 1]デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数5～12のシクロアルケニル基、例えば2-シクロベンテン-1-イル、3-シクロベンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数5～12のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

【0017】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、その好適な例としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレン、3, 4-ジヒドロ-2-ナフチルなどが挙げられる。これらのなかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における置換基としては、例えハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等のC₁₋₄アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等のC₁₋₄アルコキシ基等）、ヒドロキシリ基、ニトロ基、シアノ基、アシリ基（例えば、ホルミル、アセチル、ブロピオニル、ブチリル等のC₁₋₄アルカノイル基など）、アミノ基、チオール基およびトリフルオロメチル基等が挙げられる。置換基の数は、例えば50 1～5個である。

【0018】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「芳香脂肪族炭化水素基」としては、例えば炭素数7～20の芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばC₁₁、アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）、C₁₁、アリール-C₁₁、アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）などが挙げられる。

【0019】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数1～10のアシルまたは芳香族基によりモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ビペラジニルなど）が挙げられる。ここにおいて、4ないし6員環状アミノ基は、①C₁₁、アルキル基、②ハロゲン、C₁₁、アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₁、アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基（例、2-ピリジル、ピリミジニル）または④6員環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、1-ビペラジニルなど）等によりさらに置換されていてもよい。

【0020】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、ホルミルの他例えば炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニルまたは炭素数6～12の芳香族基とカルボニル基の結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等）が挙げられる。「置換されていてもよいアシル基」における置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

【0021】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいヒドロキシル基」におい

て、置換されたヒドロキシル基としては、例えば炭化水素基もしくはアシル基で置換されたヒドロキシル基、具体的には、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基等が挙げられる。アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘブチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロベンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシ等が挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～14のアルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁₁、アルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～4のアシルオキシ基、例えば炭素数2～4のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）が挙げられる。

【0022】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいチオール基」において、置換されたチオール基としては、例えば炭化水素基もしくはアシル基で置換されたチオール基、具体的には、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アシルチオ基等が挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソブリュウムチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、tert.-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘブチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロベンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオ等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数7～14のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₁、アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～4の

アシルチオ基、例えば炭素数2~4のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が挙げられる。

【0023】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「エステル化されていてもよいカルボキシル基」において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基などが挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8~15のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7~15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニル等が挙げられる。

【0024】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した複素環基は、それぞれ置換可能な位置に置換基を1~3個有していてもよい。かかる置換基としては、「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「芳香脂環族炭化水素基」、「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」、「ハロゲン原子」、「二トロ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシル基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「芳香族複素環-脂肪族炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「芳香族炭化水素基」、「芳香脂肪族炭化水素基」、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシル基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Dで示される炭化水素基の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0025】複素環基の置換基としての「芳香族複素環基」の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族单環式複素環基; 例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリ

10

ル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

20

【0026】複素環基の置換基としての「非芳香族複素環基」の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、

20

テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。複素環基の置換基としての「芳香族複素環-脂肪族炭化水素基」の好適な例としては、例えば2-フリル-C₁₋₆アルキル基(例、(2-フリル)メチルなど)、2-フリル-C₁₋₆アルケニル基(例、2-(2-フリル)ビニルなど)、チエニル-C₁₋₆アルキル基(例、チエニルメチルなど)、チエニル-C₁₋₆アルケニル基(例、2-チエニルビニルなど)等が挙げられる。Dで示される炭化水素基の置換基としての複素環の置換基としては、上記の中でも例えばスチリル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、C₁₋₆アルケニル基、C₁₋₆アルキル基などが特に好ましい。

30

【0027】Dは、好ましくは置換されていてもよい複素環基で置換された炭化水素基であり、さらに好ましくは、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₄₋₆アリール基、C₅₋₆アラルキル基、C₆₋₆アリール-C₁₋₆アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₆アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基で置換された炭化水素基である。

40

【0028】RまたはR'で示される炭化水素基としては、例えばDとして例示した炭化水素基と同様のものなどが挙げられる。RまたはR'で示される炭化水素基の置換基としては、(1)「置換されていてもよい複素環基」、(2)「ハロゲン原子」、(3)「二トロ基」、(4)

50

「置換されていてもよいアミノ基」、(5)「置換されていてもよいアシル基」、(6)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基」、(7)

「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基」、(8)「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、(9)「シアノ基」及び(10)「オキソ基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし4個である。これらの置換基は、Dで示される炭化水素基の置換基として例示したものと同様のものが用いられる。RまたはR'で示される置換されていてもよい炭化水素基の置換基としては、「置換されていてもよい複素環基」、「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「シアノ基」及び「オキソ基」が好ましく、さらに好ましくは「置換されていてもよい複素環基」及び「置換されていてもよいアミノ基」である。

【0029】上記「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、オキサゾリルまたはチアゾリルが好ましい。また、「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、C₁₋₁アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）；C₂₋₁アルケニル基（例えば、エチニル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニルなど）；C₃₋₁シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；C₄₋₁アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントリルなど）；C₅₋₁アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）；C₆₋₁アリール-C₁₋₁アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）；芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニルなど）；芳香族複素環-C₁₋₁アルキル基（例えば、(2-フリル)メチルなど）；芳香族複素環-C₁₋₁アルケニル基（例えば、2-(2-フリル)ビニルなど）などが好ましい。

【0030】「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基としては、C₁₋₁アシルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₁アルカノイルアミノなど）；モノ-もしくはジ-C₁₋₁アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）；①C₁₋₁アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₁アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₁アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基（例、2-ピリジル、ピリミジン）または④6員環状アミノ基（例えば、ビペリジノ、1-ビペラジニルなど）で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ビロリジニル、ビペリジノ、モルホリノ、1-ビペラジニル、4-ビペリジノ-1-ビペリジニル、4-(3-クロロフェニル)ビペラジニル、4-メチルビペラジニル、4-フェニルビペラジニル、4-(4-フルオロフェニル)ビペラジニル、4-(4-メ

トキシフェニル)ビペラジニル、4-(2-ピリジル)ビペラジニル、4-(ピリミジニル)ビペラジニル、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジニルなど）が好ましい。「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは①C₁₋₁アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₁アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₁アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基である。

【0031】R'は、水素原子または(1)「置換されていてもよい複素環基」、(2)「ハロゲン原子」、(3)「ニトロ基」、(4)「置換されていてもよいアミノ基」、(5)「置換されていてもよいアシル基」、(6)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基」、(7)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基」、(8)「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、(9)「シアノ基」および(10)「オキソ基」から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示すが、好ましくは(1)～(10)から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

【0032】RおよびR'は、好ましくは①置換されていてもよい複素環基または②置換されていてもよいアミノ基で置換された炭化水素基である。RおよびR'は、さらに好ましくは(a)C₁₋₁アルキル基、C₂₋₁アルケニル基、C₃₋₁シクロアルキル基、C₄₋₁アリール基、C₅₋₁アラルキル基、C₆₋₁アリール-C₁₋₁アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₁アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₁アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基；または(b)①C₁₋₁アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₁アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₁アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基で置換された炭化水素基である。

【0033】AまたはA'で示される2価の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～7のものが好ましく、直鎖状、分枝状のいずれでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば-CH₂-，-CH(CH₃)-，-(CH₂)₂-，-CH(C₂H₅)-，-(CH₂)₃-，-(CH₂)₄-，-(CH₂)₅-などの飽和のもの、例えば-C=CH-，-C(CH₃)=CH-，-CH=C=CH-C₂H₅-，-C(C₂H₅)=CH-，-CH₂-CH=C=CH-C₂H₅-，-CH₂-CH=C=CH-C₂H₅-，-CH=C=CH-C₂H₅-CH=C=CH-C₂H₅-，-CH=C=CH-C₂H₅-CH=C=CH-C₂H₅-など不飽和のものが挙げられる。AまたはA'は、さらに好ましくは炭素数1～

4の2価の脂肪族炭化水素基であり、なかでも飽和のものが好ましい。AまたはA'は、特に好ましくは $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0034】Xは、CHまたはNを示すが、好ましくはCHである。Qは、 $-N(R^{\circ})-$ （ R° は水素原子または低級アルキル基を示す。）、酸素原子又は硫黄原子を示すが、好ましくは酸素原子である。ここにおいて、 R' で表される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど炭素数1～4のものが挙げられる。Zは、酸素原子又は硫黄原子を示すが、好ま



は、好ましくは

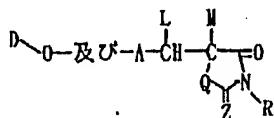
を示す。

【0037】Dには、例えば式 $R^{\circ}-Y-(CH_2)_m-CH(D')$

[式中、 R° は置換されていてもよい炭化水素基を、mは0または1を、nは0、1または2を、Yは $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ 又は $-N(R')$ （ただし R' は置換されていてもよいアルキル基を示す）を、D'は水素原子または低級アルキル基を示す。] で表わされる基が含まれる。 R° で表される置換されていてもよい炭化水素基としては、Dとして例示した炭化水素基と同様のものが挙げられる。mは、0または1を示すが、0が好ましい。nは0、1または2を示すが、0または1が好ましく、0が最も好ましい。Yは $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-N(R')$ を示すが、 $-CH(OH)-$ または $-N(R')$ が好ましい。 R' で示される「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど炭素数1～4のものが挙げられる。また、「置換されていてもよいアルキル基」における置換基としては、例えばハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシなど）、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1～4のアシリル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等のアルカノイル基など）などが挙げられる。

【0038】E環は、

【化20】

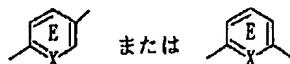


のほか、さらに低級(C₁₋₄)アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど）、低級(C₁₋₄)アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、ブ

しくは酸素原子である。L及びMは、好ましくは水素である。

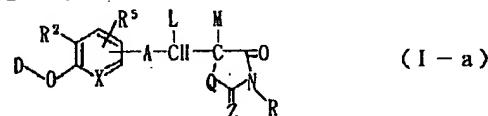
【0035】本発明の化合物において、LとMとが互いに結合して両者で1個の結合手を形成するとき、アゾリジン環5位の二重結合に関し、(E)体及び(Z)体が存在する。また、L及びMがそれぞれ水素原子を示すとき、アゾリジン環5位の不齊炭素による(R)体及び(S)体の光学異性体が存在する。

【0036】本発明化合物において、部分構造式
10 【化19】



ロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシなど）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシル基等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。とりわけ、E環がさらに置換されていてもよい例としては、式

20 【化21】



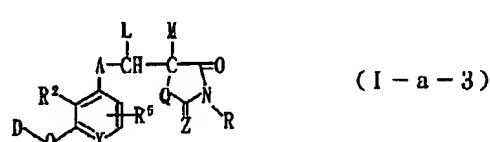
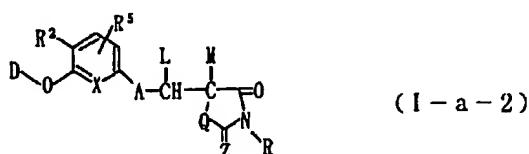
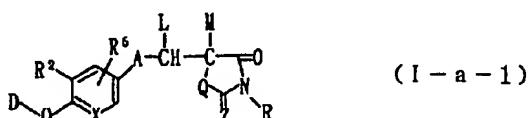
[式中、 R° 及び R' は同一または異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基を示すか、または R° とDが互いに結合して窒素原子または酸素原子を含んでいてもよい5または6員の複素環を形成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩が挙げられる。 R° 及び R' で表される低級アルキル基としては、炭素数1～4のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルが挙げられる。 R° 及び R' で表される低級アルコキシ基としては、炭素数1～4のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、ブロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシが挙げられる。 R° 及び R' で表されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

30 素が挙げられるが、好ましくはフッ素または塩素である。

【0039】特に式(I-a)で表される化合物は、次式で表される化合物を含む。

【化22】

21

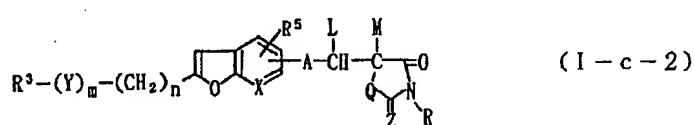
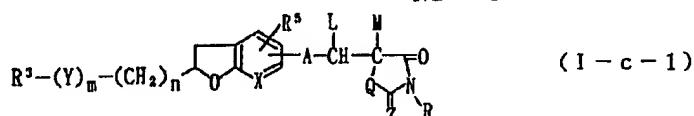


〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

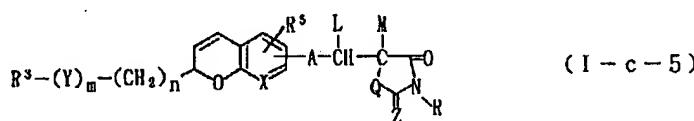
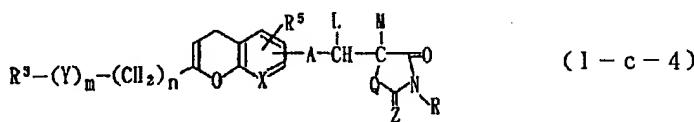
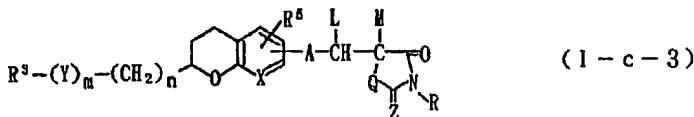
化合物の薬効および毒性などを考慮すると、式(I-a-1)、(I-a-2)および(I-a-3)で表される化合物の中でも式(I-a-1)および(I-a-2)で表される化合物が好ましく、式(I-a-1)で表される化合物が最も好ましい。

【0040】式(I-a)において、LとMが互いに結合して両者で1個の結合手を形成する化合物は、式

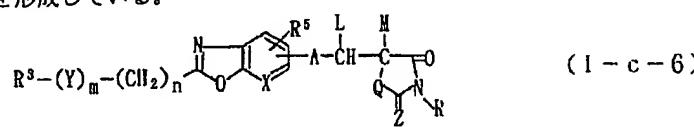
【化23】



〔2〕DとR¹が互いに結合して6員の複素環を形成している。



【0042】(3)DとR¹が互いに結合して窒素原子を含んで5員の複素環を形成している。

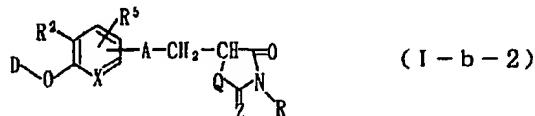


22



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表され、またLとMがそれぞれ水素原子である化合物は、式

【化24】

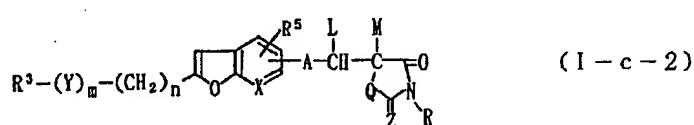
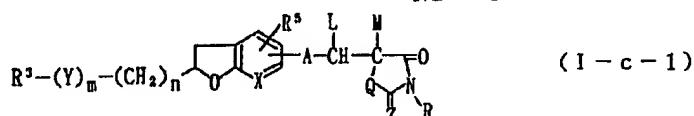


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される。式(I-b-1)および(I-b-2)で表される化合物の中でも式(I-b-2)で表される化合物が好ましい。

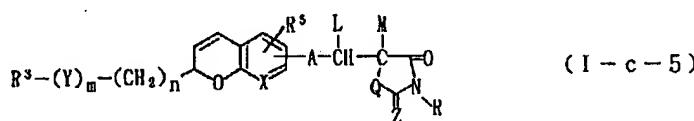
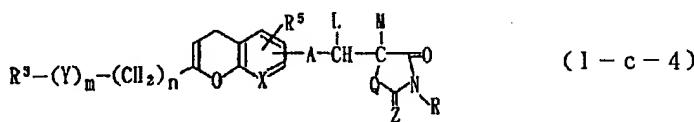
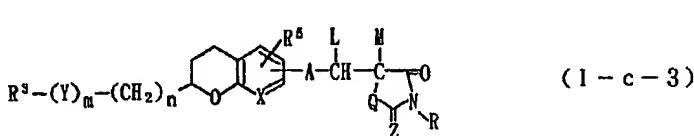
【0041】一般式(I)において、E環の置換基(R²)がDと結合して環(例、窒素原子を含んでいてもよい5または6員の複素環)を形成する化合物としては、例えば次式で表される化合物が挙げられる。

〔1〕DとR¹が互いに結合して5員の複素環を形成している。

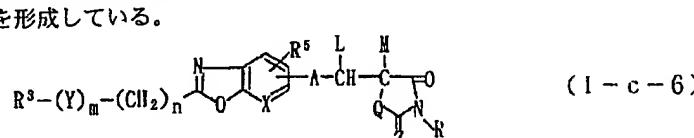
【化25】



【化26】

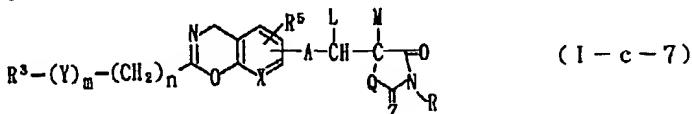


【化27】

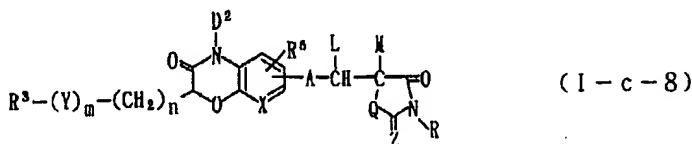


(4) DとR'が互いに結合して窒素原子を含んで6員の複素環を形成している。

【化28】



(I-c-7)

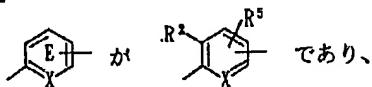


(I-c-8)

[式中、D'は水素原子または低級アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] D'で表される低級アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルが挙げられる。式(I-c-1)~(I-c-8)で表される化合物の中でも、式(I-c-1), (I-c-2), (I-c-3)および(I-c-6)で表される化合物が好ましい。

【0043】一般式(I)または(II)で表される化合物の好ましい例としては、例えばDがC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、C₁₋₄アリール基、C₁₋₄アラルキル基、C₁₋₄アリール-C₁₋₄アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₄アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基で置換された炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基；XがCH；AまたはA'が炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基；RまたはR'が(a) C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、C₁₋₄アリール基、C₁₋₄アラルキル基、C₁₋₄アリール-C₁₋₄アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₄アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基または(b) ①C₁₋₄アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₄アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基で置換された炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基；Q及びZが酸素原子；L及びMが水素原子；E環、すなわち、部分構造式

【化29】



かつ、R¹及びR²が同一または異なって水素原子またはC₁₋₄アルコキシ基である化合物が挙げられる。

【0044】一般式(I)または(II)で表される化合

物の好ましい具体例としては、例えば、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[4-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[2-[(E)-2-メトキシ-3-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-[4-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンまたは5-[2-[(E)-2-メトキシ-3-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン等が挙げられる。

【0045】本発明の目的化合物(I)及び(II)の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジ

ルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の目的化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、水和物として用いてもよい。本発明の目的化合物(I)及び(II)またはそれらの薬学的に許容される塩は、毒性が低く、そのまま医薬として、もしくは自体公知の薬理学的に許容しうる担体、賦形剤、増量剤などと混合して人を含む哺乳動物(例えば、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等)に対して医薬組成物として用いることができる。

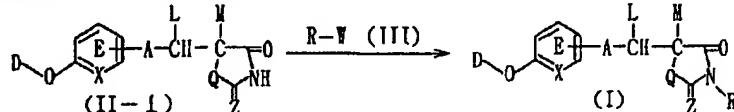
【0046】本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、癌細胞増殖抑制作用やチロシンキナーゼ阻害作用を有し、抗癌剤として有用である。さらに詳しくは、ヒト癌細胞のなかでも特にヒト乳癌細胞株の増殖を選択的に阻害することにより主として乳房に発生する悪性腫瘍ならびにリンパ節、骨、脳、肝臓などの臓器に遠隔転移した乳癌転移巣、および治療の後に増悪し再発した原発および転移巣の乳癌の増殖を抑制する抗癌剤としてすぐれた効果を奏する。また、本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、インスリン感受性増強作用に基づく糖尿病治療薬としても有用である。本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、低毒性であり、安全である。例えば、実施例36の化合物を1日当たり10mg/kgの割合で14日間マウスに経口投与した場合、死亡例はなく、また体重の減少は認められなかった。本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤などとして経口的に用いられるが、場合によっては注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。化合物(I)及び(II)又はそれらの塩の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば悪性腫瘍を持つ患者(体重40ないし80kg)に経口投与する場合1日0.05~200mg/kg、好ましくは0.1~100mg/kg、特に5~50mg/kgである。この量を1日1ないし3回に分けて投与するのが望ましい。

【0047】本発明の目的化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非

経口的に投与することができる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることができる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターーチナトリウムなどが挙げられる。

【0048】溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。本発明製剤は、目的化合物(I)、(II)又はその塩を製剤全量に対して0.1~90%(w/w)含有させることにより、常法に従って製造することができる。

【0049】本発明化合物(II)またはその塩(以下化合物(I)またはその塩を含む)は、例えば以下の製造法によって製造することができる。尚、以下の製造法において、式(VI)の化合物を除く他の化合物は、それ各自式で表される化合物のみならず、それらの塩を用いてもよい。これらの塩としては、例えば化合物(I)、(II)の塩として前記した塩が挙げられる。また、各製法において、生成物が遊離体で得られた場合は、その塩



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

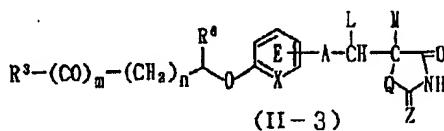
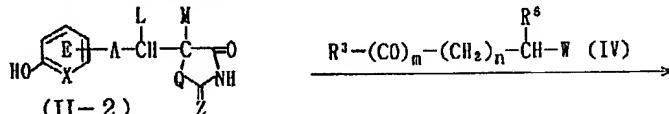
式中、Wで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。本法では、化合物(II-1)と化合物(III)を縮合して化合物(I)を製造する。本反応は、常法に従い、塩基の存在下、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシリレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒などが挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(II-1)に対し、1～5モル

20 当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0.5～50時間である。このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0050】A法

【化30】



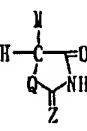
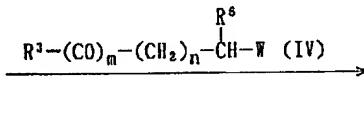
〔式中、R'は水素原子、低級アルキル基を示し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

R'で表されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert.-ブチルなど炭素数1ないし4のものが挙げられる。本法では、化合物(II-2)と化合物(IV)を縮合して化合物(II-3)を製造する。本反応は、A法と同様の塩基の存在下、同様の溶媒中で行われる。塩基の使用量は、化合物(II-2)に対し、2～5モル当量程度が好ましい。化合物(IV)の使用量は、化合物(II-2)に対し、0.

8～1.2モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0.5～50時間である。このようにして得られる化合物(II-3)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

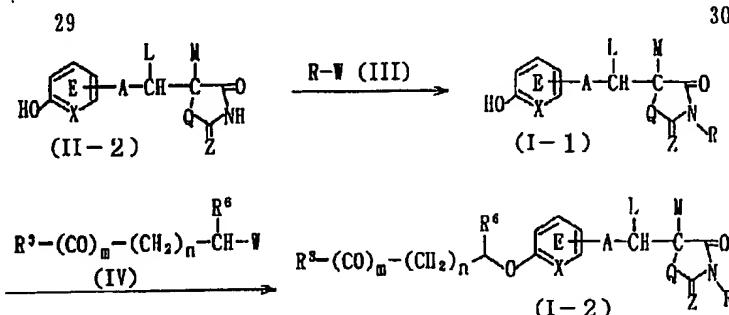
【0051】B法

【化31】



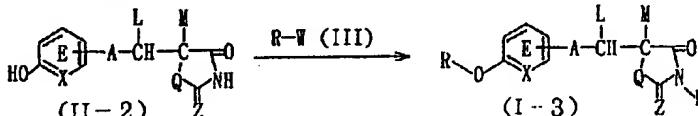
【0052】C法

【化32】



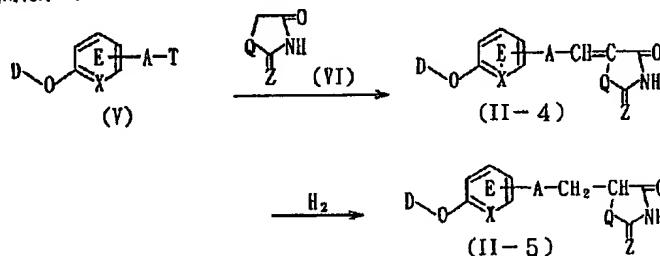
(式中、各記号は前記と同意義を有する。)

本法では、化合物(II-2)と化合物(III)を縮合して化合物(I-1)を製造し、ついで化合物(I-1)と化合物(IV)とを縮合して化合物(I-2)を製造する。化合物(II-2)と化合物(III)との反応は、B法と同様にして行われる。また、化合物(I-1)と化合物(IV)との反応は、A法と同様にして行われる。こ



[式由 各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、化合物(II-2)と化合物(III)を縮合して化合物(I-3)を製造する。本反応は、A法と同様の塩基の存在下、同様の溶媒中で行われる。塩基の使用量は、化合物(II-2)に対し、2~5モル当量程度が好ましい。化合物(III)の使用量は、化合物(II-2)に対し、2~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃~150℃、好ましくは約-10℃~-100℃である。反応時間は、0、5~50時間であ



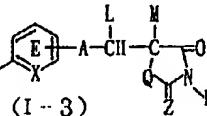
[式中、TはCHOまたは-CH(J), (Jは低級アルコキシ、低級アルキルチオまたは低級アシリルチオを示す)]

す。)を、他の記号は前記と同意義を有する。] ここにおいて、低級アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど炭素数1～4のものが挙げられる。低級アルキルチオとしては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど炭素数1～4のものが挙げられる。低級アシルオキシとしては、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシなど炭素数1～4のものが挙げられる。また、 $-CH(J)$ において、2つのJが互いに結合してエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、ジオキトリメチレン等を形成していくてもよい。す

10 のようにして得られた化合物（I-1）および（I-2）は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0053] D法

[化 3 3]

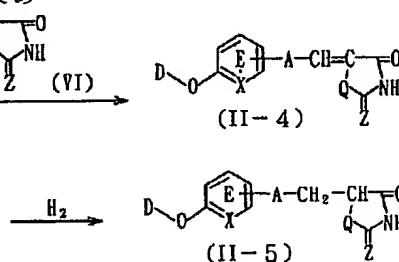


る。このようにして得られる化合物（I-3）は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0054】A法に用いる化合物(II-1)は、E法に従い、化合物(V)より製造することができる。

E法

【化 3 4】



なわち、 $-CH(J)$ は保護されたアルデヒド基を意味する。

40 【0055】本法では、化合物(V)と化合物(VI)を縮合して化合物(II-4)を製造する。化合物(V)と化合物(VI)の縮合は、塩基の存在下、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ブロパノール、イソブロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソブロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；酢酸が挙げられる。塩基としては、例えばナトリウムアルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウ

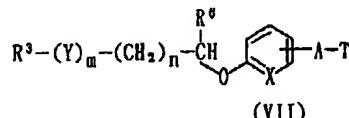
ムエトキシド等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウムやビペリジン、ビペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ジイソブロビルアミン等の2級アミン類が用いられる。化合物(VI)の使用量は、化合物(V)に対して1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。塩基の使用量は、化合物(V)に対して0.01~5モル当量、好ましくは0.05~2モル当量である。反応温度は、0~150°C、好ましくは20~100°Cである。反応時間は、0.5~30時間である。このようにして製造される化合物(II-4)は、アゾリジン環5位の二重結合に関し(E)体および(Z)体の混合物として得られることがある。

[0056]ついで、化合物(II-4)を還元反応に付すことにより化合物(II-5)を製造することができる。本還元反応は、常法に従い、溶媒中、触媒の存在下、1~150気圧の水素雰囲気中で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソブロビルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル；酢酸またはこれらの混合溶媒が挙げられる。触媒としては、例えば二

ッケル化合物、亜鉛化合物などの金属；パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒等を用いることにより有利に行われる。反応温度は、0~150°C、好ましくは10~120°Cである。反応時間は、0.5~100時間である。このようにして得られる化合物(II-4)および(II-5)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0057]E法に用いる化合物(V)は、例えば特開平7-101945記載の方法に従って製造することができる。特開平7-101945には、下記一般式で表される化合物(VII)の製造法が記載されている。

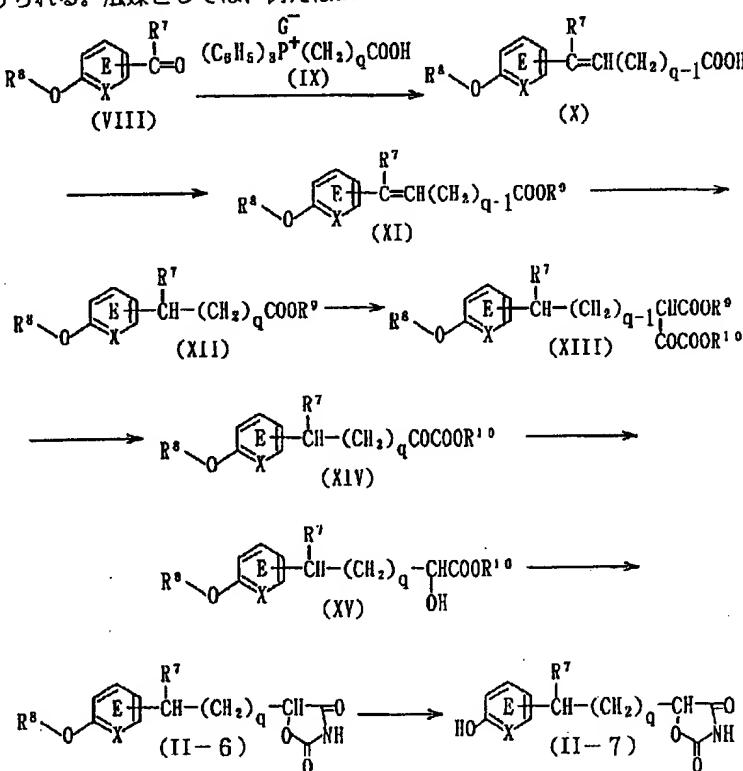
【化35】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕。B法、C法およびD法に用いられる化合物(II-2)のうち、QおよびZが酸素原子で、LおよびMが水素原子である2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、F法に従って製造することができる。

【0058】F法

【化36】



〔式中、R⁸はイソブロビルまたはベンジル基を、R⁷は低級アルキル基を、Gはハロゲン原子、qは1, 3, 4, 5または6を、R⁹およびR¹⁰は同一または異なつ

て低級アルキル基またはアラルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。〕

50 【0059】ここにおいて、R⁷で表される低級アルキ

ル基としては、炭素数1～4のアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチルなど）が挙げられる。R'で表される低級アルキル基としては、炭素数1～4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど）が挙げられる。R'で表されるアラルキル基としては、アリール基を置換基として有するアルキル基（すなわちアリールアルキル基）を意味する。該アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、これらは前記低級アルキル基（炭素数1～4のもの）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ基等の置換基を有していてもよい。アリールアルキル基中のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピルなど炭素数1～4のものが挙げられる。該アラルキル基の好適な例としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどが好ましい。R¹⁰で表される低級アルキル基またはアラルキル基としては、R'で同様のものが挙げられる。Gで表されるハロゲン原子としては塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0060】本法では、まずカルボニル誘導体(VIII)とホスホニウム塩(IX)との反応によりカルボン酸誘導体(X)を製造する。化合物(VIII)と化合物(IX)の反応は、ジメチルスルホキシド中、水素化ナトリウムの存在下に行われる。水素化ナトリウムの使用量は、化合物(VIII)に対し、2～5モル当量程度、化合物(IX)の使用量は、化合物(VIII)に対して1～3モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0.5～50時間である。得られたカルボン酸誘導体(X)をエステル化して化合物(XI)を製造する。本エステル化反応は、それ自体公知の方法で行うことができる。このような方法としては、例えば化合物(X)とアルコール(R'OH)を酸の存在下に直接反応させてエステル化する方法；化合物(X)の反応性誘導体、例えば酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸プロミド）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など）などをアルコール(R'OH)と適宜反応させる方法；または塩基の存在下、化合物(X)とR'-Gを反応させる方法などが用いられる。ついで、化合物(XI)を接触還元反応に付し、化合物(XII)を製造する。本接触還元反応は、E法における化合物(II-4)の還元反応と同様にして行われる。

【0061】ついで化合物(XII)を塩基の存在下、シュウ酸エステル(COOR'¹⁰)₂と反応させる。化合物(XII)とシュウ酸エステル(COOR'¹⁰)₂との反応は、常法に従い、塩基の存在下、適宜の溶媒中で行われる。溶媒と

しては、例えばメタノール、エタノール、ブロパノール、イソブロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソブロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。塩基としては、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert.-ブトキシド等が挙げられ、これら10塩基の使用量は、化合物(XII)に対し、1～5モル当量程度である。また、シュウ酸エステル(COOR'¹⁰)₂の使用量は、化合物(XII)に対し、1～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0.5～50時間である。得られた縮合生成物(XIII)は、脱炭酸反応に付し、α-ケトエステル(XIV)を製造する。本脱炭酸反応は、含水ジメチルスルホキシド中、塩化ナトリウムまたは塩化リチウム等の存在下、加熱することにより行われる。塩化ナトリウムまたは塩化リチウムの使用量は、1～5モル当量である。反応温度は、50℃～150℃、好ましくは約80℃～120℃である。反応時間は、0.5～50時間である。
【0062】得られるα-ケトエステル(XIV)を還元反応に付すことにより化合物(XV)を製造する。本還元反応は、それ自体公知の方法で行うことができる。このような方法としては、例えば金属水素化物による還元；金属水素錯化合物による還元；ジボランおよび置換ボランによる還元；接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物(XIV)を還元剤で処理すること30により行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物；水素化ナトリウムなどの金属水素化物；有機スズ化合物（例、水素トリフェニルスズ等）；ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩；バラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、なかでも水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）を用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、ブロパノール、イソブロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は、40

-20℃～150℃、特に0℃～100℃が好適である。反応時間は、約1～24時間程度である。

【0063】ついで、化合物(XV)を、閉環反応に付し、2,4-オキサソリジンジオン誘導体(II-6)を製造する。閉環反応は、自体公知の方法により行われる。このような方法としては、例えば化合物(XV)とシアン酸アルカリ金属とを反応させる方法；または塩基の存在下、化合物(XV)と尿素とを反応させる方法等が挙げられる。例えば化合物(XV)とシアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウムまたはシアン酸ナトリウム)との反応は、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)；ジメチルスルホキシド；アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。シアン酸アルカリ金属の使用量は、化合物(XV)に対し、1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。反応温度は、0～180℃、好ましくは30～150℃である。反応時間は、0.5～100時間である。

【0064】このようにして得られる化合物(II-6)のアルカリ金属塩を、常法により酸で処理することにより、化合物(II-6)の遊離体を製造する。本酸処理は、適宜の溶媒あるいは溶媒なしで行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル；アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石

酸等の有機酸も用いることができる。

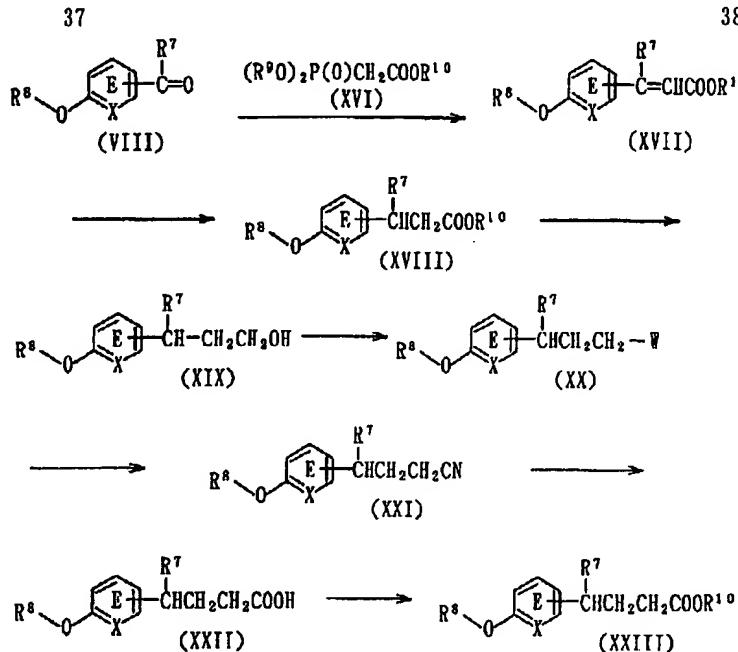
【0065】ついで、化合物(II-6)のR¹を脱離することにより化合物(II-7)を製造する。例えばR¹がベンジル基の場合、化合物(II-6)をE法における化合物(II-4)の接触還元反応と同様に処理することにより、化合物(II-7)を製造する。また、R¹がイソプロピル基の場合、化合物(II-6)を四塩化チタンとの反応に付すことにより化合物(II-7)を製造する。化合物(II-6)と四塩化チタンとの反応は、適宜の有機溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが適宜選択して用いられる。四塩化チタンの使用量は、化合物(II-6)に対し、1～10モル当量、好ましくは1～5モル当量である。反応温度は-50℃～100℃、特に-20℃～80℃が好適である。反応時間は、約1～24時間程度である。

このようにして得られる2,4-オキサソリジンジオン誘導体(II-6)および(II-7)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0066】F法で使用される化合物(IX)は、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、28巻、287頁(1985年)記載の方法に従って製造される。F法に挙げられる一般式(II-6)および(II-7)で表される2,4-オキサソリジンジオン誘導体のうち、qが2の化合物は、G法に従って製造されるエステル誘導体(XXIII)から誘導することができる。

【0067】G法

【化37】



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、まずカルボニル誘導体(VIII)をホスホノ酢酸誘導体(XVI)と反応させて不飽和エステル誘導体(XVII)を製造する。化合物(VIII)と化合物(XVI)の反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ビリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(VIII)に対し、1～5モル当量程度が好ましい。化合物(XVI)の使用量は、化合物(VIII)に対し1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0、5～30時間である。

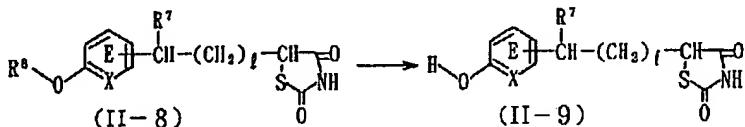
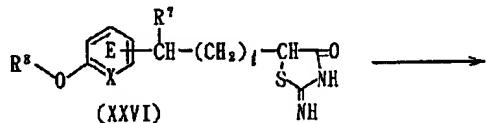
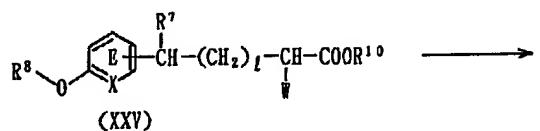
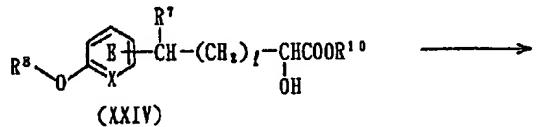
〔0068〕ついで、化合物(XVII)をE法における化合物(II-4)の接触還元反応と同様に処理することにより化合物(XVIII)を製造する。さらに、化合物(XVI)をF法における化合物(XIV)の還元反応と同様に処理することによりアルコール誘導体(XIX)を製造する。アルコール誘導体(XIX)は、自体公知の方法、例えば塩化チオニルによるクロル化、三臭化リンによるブ

ロム化または塩化メタンスルホニルによるメシリ化により、それぞれ一般式 (XX) において、WがC₁, B_rまたはOSO₂CH₃である化合物を製造することができる。得られる化合物 (XX) を、適宜の溶媒中、シアノ化カリウムまたはシアノ化ナトリウムと反応させることにより、化合物 (XXI) を製造する。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、ブロバノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。シアノ化カリウムまたはシアノ化ナトリウムの使用量は、化合物 (XX) に対し、1～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃である。反応時間は、0.5～30時間である。

【0069】ついで化合物 (XXI) を加水分解反応に付すことによりカルボン酸誘導体 (XXII) を製造する。本
40 加水分解反応は、好ましくは含水溶媒中水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムの存在下に行われる。得られるカルボン酸誘導体 (XXII) を、F 法における化合物 (X) のエステル化反応と同様に処理することにより化合物 (XXIII) を製造する。このようにして得られるエステル誘導体 (XXIII) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、F 法における化合物 (XII) から 2,4-オキサソリジンジオン誘導体 (II-6) および (II-7) の製造法
50 と同様の方法により、化合物 (XXIII) から、q が 2 で

ある2,4-オキサゾリジンジオン誘導体(II-6)および(II-7)を製造できる。

【0070】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物(II-1)及び(II-2)のうち、Aが結合手、QおよびZが酸素原子である2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、例えば特開平3-170478、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34巻、1538頁(1991年)、特表平5-506456、WO92/02520



(式中、lは1から6の整数を、他の記号は前記と同意義を有する。)

本法では、F法で製造した化合物(XV)およびG法で製造した化合物(XXIII)を、F法と同様のシュウ酸エステルとの縮合、脱炭酸反応および還元反応に付して製造した一般式(XXIV)で表されるヒドロキシエステル誘導体から2,4-チアゾリジンジオン誘導体(II-8)および(II-9)を製造する。

【0072】化合物(XXIV)から化合物(XXV)への反応は、G法における化合物(XIX)から化合物(XX)への反応と同様にして行われる。ついで化合物(XXV)は、チオ尿素との反応に付し2-イミノチアゾリジン-4-オニン誘導体(XXVI)を製造する。化合物(XXV)とチオ尿素との反応は、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；スルホラン；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。酸(例、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸等)の使用量は、化合物(XXVI)に対し、通常大過剰量であるが、10～50モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは約50℃～120℃である。反応時間は、0.5～30時間である。このようにして得られる化合物(II-8)は、F法における化合物(II-6)から化合物(II-7)への反応と同様にして化合物(II-9)に誘導することができる。

等に記載の方法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0071】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物(II-1)及び(II-2)のうち、Qが硫黄原子でZが酸素原子、LおよびMが水素原子である2,4-チアゾリジンジオン誘導体は、例えばH法に従って製造することができる。H法

【化38】

は、化合物(XXV)に対し、1～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは約50℃～120℃である。反応時間は、0.5～30時間である。得られる化合物(XXVI)は、単離後または単離することなく酸加水分解に付し、2,4-チアゾリジンジオン誘導体(II-8)を製造する。本加水分解反応は、適宜の含水溶媒中で行われる。溶媒としては、例えびジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；スルホラン；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。酸(例、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸等)の使用量は、化合物(XXVI)に対し、通常大過剰量であるが、10～50モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは約50℃～120℃である。反応時間は、0.5～30時間である。このようにして得られる化合物(II-8)は、F法における化合物(II-6)から化合物(II-7)への反応と同様にして化合物(II-9)に誘導することができる。

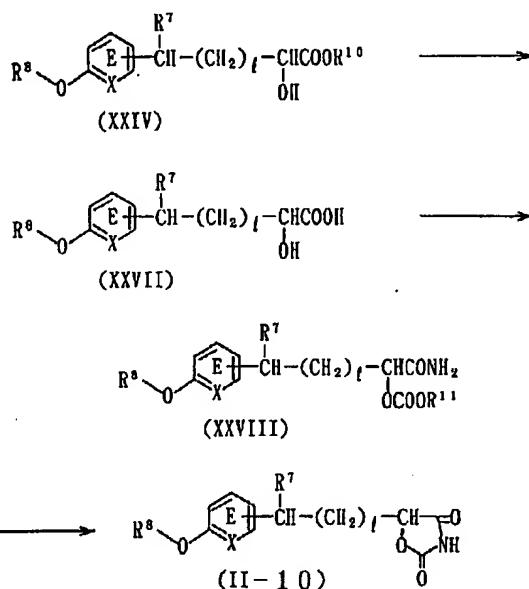
【0073】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物(II-1)及び(II-2)のうち、Aが結合手、Qが硫黄原子、Zが酸素原子である2,4-チアゾリジン

ジオニン誘導体は、例えばWO 94/25026、WO 94/05659、特表平6-502146、特開平1-131169、特開昭64-13088、特開昭64-13076、特表平6-503353、ケミカル アンド ファーマシューティカル ピュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、30巻、3563頁 (1982年)、米国特許第4, 340, 605号、米国特許第4, 703, 052号、米国特許第4, 725, 610号、欧州特許299, 620A、特表平5-506456、特公平4-60584、特公平4-60583、特開昭61-271287、特開平6-157522、EP-A-549366、EP-A-549365、特公平5-57988、特開平4-159282、特開平4-225978、特開平4-210977、特公平2-31079、特開昭64-38090、特開昭62-123186、特開昭62-5981、特開昭62-5980、WO 94/22857、特開平6-80677、WO 94/01433、特開平6-9629、WO 93/22445、EP-A-508740、WO 9218501-A1、特開昭63-139182、特開昭61-267580、特開昭61-85372、特開平5-194222、特開平5-194221、特公平5-39928、特公平5-39927、特開平2-167224、特開平2-167225、特開平2-167226、特開昭63-230689、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、37巻、3977頁 (1994年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、32巻、421頁 (1989年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34巻、319頁 (1991年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34巻、1538頁 (1991年)、アルツナイミッテルーフォルシュング/ドラッグリサーチ (Arzneimittel-Forschung/Drug Research)、40巻、37頁 (1990年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、35巻、2617頁 (1992年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ピュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、39巻、1440頁 (1991年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ピュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、30巻、3580頁 (1982年) 等に記載の方法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0074】2,4-オキサゾリジンジオニン誘導体は、I法に従って製造することもできる。

I法

【化39】



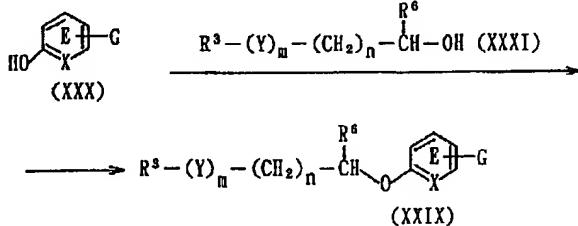
〔式中、R'10は低級アルキル基または置換フェニル基を示し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

20 R'10で表される低級アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど）が挙げられる。R'11で表される置換フェニル基における置換基としては、前記低級アルキル基（炭素数1~4のもの）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ基等等が挙げられる。本法は、F法で製造される化合物(XV)、およびG法で製造される化合物(XXIII)を、F法の化合物(XII)から化合物(XV)への方法に付して製造される化合物を含む一般式(XXIV)で表されるα-ヒドロキシエステルを出発化合物とする2,4-オキサゾリジンジオニン誘導体(II-10)の製造法を提供する。
 【0075】本法では、まず化合物(XXIV)を加水分解反応に付し、α-ヒドロキシカルボン酸誘導体(XXVI-I)を製造する。本加水分解反応は、自体公知の方法に従い、含水溶媒中、酸または塩基の存在下に行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。塩基の使用量は1~5モル当量程度、酸の使用量は通常大過剰である。ついで化合物(XXVII)とクロロ炭酸エステル(ClCOOR'11)との反応後、40 アンモニアとの反応により化合物(XXVIII)を製造する。化合物(XXVII)とクロロ炭酸エ斯特ル(ClCOOR'11)との反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカ

50

リ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(XXVII)に対し、2～5モル当量程度が好ましい。クロル炭酸エステル(ClCOOR')の使用量は、化合物(XXVII)に対し2～5モル当量、好ましくは2～3モル当量程度である。反応温度は、通常-80℃～50℃、好ましくは約-50℃～30℃である。反応時間は、0.5～30時間である。

【0076】ついで、生成物をアンモニアとの反応に付し、化合物(XXVIII)を製造する。本反応は、通常アンモニア水を使用して行われる。反応温度は、-30℃～50℃、好ましくは約-20℃～30℃で行われる。反応時間は、0.5～30時間である。化合物(XXVIII)の2,4-オキソリジンジオン誘導体(II-10)への誘導は、常法に従い、適宜の溶媒中、化合物(XXVIII)を塩基で処理することにより行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル及びこ



〔式中、Gは-A-T、-C(R')=Oを示し、A、T、R'及び他の記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物(XXX)と化合物(XXXI)との反応により化合物(XXIX)を製造する。本法は、自体公知のミツノブ反応に従って行われる。本反応は、好ましくはトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルエステルの存在下、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルエステルの使用量は、それぞれ化合物(XXVII)に対し、1～5モル当量程度である。また、化合物(XXXI)の使用量は、化合物(XXX)に対し、1～2モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃～100℃、好ましくは約-30℃～80℃である。反応時間は、0.5～50時間である。このようにして得られる化合物(XXIX)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

これらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)等のアミン類；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(XXVIII)に対し、1～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-80℃～50℃、好ましくは約-50℃～30℃である。反応時間は、0.5～30時間である。このようにして得られる2,4-オキソリジンジオン誘導体(II-10)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0077】E法の原料化合物(V)およびF法の原料化合物(VIII)のうち、一般式(XXIX)で表される化合物は、J法によても製造することができる。J法

20 【化40】

【0078】K法

- 30 本法では、A法、B法、C法、D法、E法、H法またはI法に従って製造される化合物が環Eの置換基としてメトキシ基を含む場合、脱メチル反応に付すことによりフェノール誘導体を製造する。本反応は、溶媒中、塩化アルミニウムの存在下、アルキルメルカプタン（例、エチルメルカプタン、ドデカメルカプタン等）との反応により行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。塩化アルミニウムの使用量は、メトキシ誘導体に対し、5～20モル当量程度が、四塩化チタンの使用量は、メトキシ誘導体に対し、5～20モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-80℃～100℃、好ましくは約-50℃～50℃である。反応時間は、0.5～50時間である。このようにして得られたフェノール誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。
- 40

【0079】

【作用】

試験例1 イン・ビトロ (in vitro) での細胞増殖抑制作用

ヒト乳癌細胞MDA-MB-453またはヒト肺癌細胞AsPC-1およびヒト正常細胞として胎児肺由来線維芽細胞MRC5の細胞懸濁液100μl(2,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、2倍段階希釈した各化合物溶液100μlを添加し、培養を3日間行つた。化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、色素SRB(スルホロー・ダミンB)0.4%(W/V)溶液(1%酢酸に溶解)を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した。色素溶液を除き、洗浄した

細胞増殖阻害試験

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	乳癌	肺癌	正常細胞
	MDA-MB-453	AsPC-1	MRC5
36	0.038	—	0.37
7	0.006	0.72	>25
8	0.072	0.45	>25

【0080】試験例2 イン・ビトロ (in vitro) での乳癌増殖抑制作用

〔表2〕に示す各種ヒト癌細胞の細胞懸濁液100μl(2,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、2倍段階希釈した各化合物溶液100μlを添加し、培養を3日間行つた。化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、色素SRB 0.4% (W/V) 溶液(1%酢酸に溶解)を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した。色素溶液を除き、洗浄した後、200

細胞増殖阻害試験

癌腫	細胞株名	IC ₅₀ (μM)	化合物36	化合物7
乳癌	MDA-MB-453	0.038	0.006	
	MDA-MB-468	0.06	0.004	
	T-47D	0.6	0.012	
肺癌	AsPC-1	—	0.72	

【0081】試験例3 ヒト乳癌細胞の増殖因子受容体チロシンのリン酸化の抑制

ヒト乳癌細胞T-47Dの細胞懸濁液1000μl(500,000細胞)を6穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、血清のかわりに0.1%牛胎児アルブミンを含む培養液で10倍段階希釈した化合物溶液1000μlを添加し、1時間後、10ng/mlの上皮細胞増殖因子EGFを加え、5分後、抽出液を加えて反応を停止させるとともにタンパク質を抽出した。抽出液に上皮細胞増殖因子

後、200μlの抽出液(10mMトリス緩衝液)を加えて色素を抽出し、吸収波長540nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度IC₅₀値を算出した。結果は、〔表1〕に示したとおりであった。試験化合物は、いづれも正常細胞MRC5の細胞増殖を抑制するよりはるかに低い濃度で、乳癌MDA-MB-453の細胞増殖を抑制した。尚、以下試験化合物は、例えば実施例36の化合物は、化合物36のように、実施例番号で示した。

【表1】

μlの抽出液(10mMトリス緩衝液)を加えて色素を抽出し、吸収波長540nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度IC₅₀値を算出した。結果は、〔表2〕に示したとおりであった。本発明の実施例36および7の化合物は、ヒト乳癌細胞株の増殖を選択的に抑制することが示された。

【表2】

EGF受容体に対する抗体を加え、免疫沈降法により上皮細胞増殖因子EGF受容体タンパク質を沈殿させた。この沈殿物をタンパク質電気泳動により分画した後、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランクスファーした。このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。上皮細胞増殖因子EGFを加えた群の細胞のEGF受容体チロシンのリン酸化量を100%とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の受容体チロシン

のリン酸化量の割合を求めた。また、ヒト乳癌細胞T-47Dに同様にして2 μg/mlのハレグリンを加え、同様にしてタンパク質を抽出した後、ヒトEGF受容体型癌遺伝子HER2に対する抗体を加え、免疫沈降法によりヒトEGF受容体型癌遺伝子HER2タンパク質を沈殿させた。この沈殿物を同様にして電気泳動し、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーした。同様にして、このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量を100%とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量の割合を求めた。

【0082】また、ヒト乳癌細胞T-47Dに、同様にして2 μg/mlのハレグリンを加え、同様にしてタンパク質を抽出した後、ヒトEGF受容体型癌遺伝子HER3に対する抗体を加え、免疫沈降法によりヒトEGF受容体型チロシン残基のリン酸化の阻害

増殖因子	受容体	チロシン残基リン酸化(%)				
		化合物36の濃度	0	0.1	1	10
EGF	EGF受容体		100	81	59	47
ハレグリン	HER2		100	100	67	54
ハレグリン	HER3		100	110	91	19
						5

【表1】、【表2】、【表3】より、本発明の化合物は、増殖因子刺激による受容体型チロシンキナーゼ活性化の阻害作用を示し、正常細胞の増殖には毒性をおよぼさない、腫瘍細胞の、特にそのなかでも乳癌細胞の増殖を選択的に阻害する物質であることがわかる。

【0083】

【発明の実施の形態】次に参考例、実施例、試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、参考例、試験例に限定されるべきものではない。参考例、実施例のカラムクロマトグラフィにおける溶出は、TLC (Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィ) による観察下に行われた。TLCの観察においては、TLCプレートとして(Merck)社製のキーゼルゲル60F₂₅₄(70~230メッシュ)を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用了。カラム用シリカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル60(70~230メッシュ)を用いた。NMRスペクトルはプロトンNMRを示し、内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いてVARIANEM390(270MHz型スペクトロメーターで測定し、全δ値をppmで示した。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s:シングレット、br:ブロード(幅広い)、d:ダブルレット、t:トリプレット、q:クワルテット、dd:ダブルダブルレット、

体型癌遺伝子HER3タンパク質を沈殿させた。この沈殿物を同様にして電気泳動し、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーした。同様にして、このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞のHER3チロシンのリン酸化量を100%とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の細胞のHER3チロシンのリン酸化量の割合を求めた。結果は、【表3】に示したとおりであった。本発明の実施例36の化合物は、ヒト乳癌細胞が増殖因子EGFならびにハレグリンにより刺激を受けた時の、増殖因子刺激に伴う受容体型チロシンキナーゼの活性化によって引き起こされる、受容体型チロシン残基のリン酸化反応を濃度依存的に阻害することが示された。

【表3】

td:トリプレットダブルレット、ddd:ダブルレットダブルレット、m:マルチプレット、J:カップリング定数、Hz:ヘルツ。

【0084】参考例1

30 シンナムアミド(2.5. 3 g)および1, 3-ジクロロアセトン(20. 9 g)の混合物を130℃で1時間加熱した。反応混合物に水を注ぎ炭酸カリウムで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。エーテル-ヘキサン(1:5, v/v)で溶出する部分より、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール(1. 9 g, 47%)を得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72~73℃。

参考例2

チオシンナムアミド(1.1. 7 g)、1, 3-ジクロロアセトン(9. 1 g)およびエタノール(145ml)の混合物を還流下に1時間かきませた。反応混合物を氷水に注ぎ炭酸カリウムで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。エーテル-ヘキサン(1:6, v/v)で溶出する部分より、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]チアゾール(9. 4 g, 56%)を得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 8

8~89℃。

【0085】参考例3

参考例1と同様にして、(E)-3-(2-フリル)アクリル酸アミドと1,3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]オキサゾールを得た。ヘキサンから再結晶した。淡黄色板状晶。融点 84~85℃。

参考例4

参考例1と同様にして、(E,E)-5-フェニル-2,4-ペンタジエン酸アミドと1,3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-[(E,E)-4-フェニル-1,3-ブタジエニル]オキサゾールを得た。ヘキサンから再結晶した。淡黄色針状晶。融点 95~96℃。

参考例5

パニリン(50.0g)、ヨウ化イソプロピル(82.3g)、炭酸カリウム(68.1g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(400ml)の混合物を80℃で15時間かきませた後、冰水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮、残留物を減圧蒸留に付し、4-イソプロボキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(61.2g, 96%)を得た。沸点 122~124℃/0.25mmHg。

【0086】参考例6

油性水素化ナトリウム(60%, 12.9g)をホスホノ酢酸トリエチル(72.1g)および4-イソプロボキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(61.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(700ml)の溶液に0℃で少量ずつ加え、室温で1時間かきませた。反応混合物は、冰水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、4-イソプロボキシ-3-メトキシケイ皮酸エチル(75.9g, 91%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 103~104℃。

参考例7

塩化アルミニウム(AlCl₃)(6.1g)のエーテル(70ml)溶液を水素化リチウムアルミニウム(LiAlH₄)(6.4g)のエーテル(270ml)懸濁液に0℃で滴下し、室温で10分間かきませた。ついで4-イソブロボキシ-3-メトキシケイ皮酸エチル(35.4g)のエーテル-テトラヒドロフラン(THF)(3:1, 220ml)溶液を室温で滴下した。室温で2時間かきませた後冰冷下に水(170ml)および6N H₂SO₄(230ml)を滴下、有機層を分取し、水層はエーテルで抽出した。有機層を合わせ、水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、(E)-3-(4-イソブロボキシ-3-メトキシフェニル)-2-ブロベン-1-

オール(27.0g, 91%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.37(6H, d, J=6Hz), 1.52(1H, s), 3.87(3H, s), 4.30(2H, dd, J=6&1Hz), 4.52(1H, m), 6.24(1H, dt, J=16&6Hz), 6.55(1H, d, J=16Hz), 6.83(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, dd, J=8&2Hz), 6.94(1H, d, J=2Hz).

【0087】参考例8

活性化二酸化マンガン(84.5g)を(E)-3-(4-イソプロボキシ-3-メトキシフェニル)-2-ブロベン-1-オール(27.0g)のクロロホルム(750ml)溶液に加え、室温で15時間かきませた後、セライト層を通してろ過した。ろ液を濃縮し、4-イソプロボキシ-3-メトキシシンナムアルデヒド(24.2g, 90%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 93~94℃。

参考例9

油性水素化ナトリウム(60%, 4.8g)を4-ホスホノクロトン酸トリエチル(30.3g)および4-ベニジルオキシベンズアルデヒド(23.4g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(110ml)の溶液に0℃で少量ずつ加え、室温で15時間かきませた。反応混合物は、1N HCl(600ml)に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、(E,E)-5-(4-ベニジルオキシフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチル(23.8g, 70%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡黄色ブリズム晶。融点 109~110℃。

【0088】参考例10

(E,E)-5-(4-ベニジルオキシフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチル(23.2g)、パラジウム-炭素(5%, 10.0g)およびテトラヒドロフラン(THF)(250ml)の混合物を、1気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出する部分より、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチル(12.5g, 75%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7Hz), 1.60-1.68(4H, m), 2.32(2H, t, J=7Hz), 2.55(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, q, J=7Hz), 4.97(1H, s), 6.75(2H, d, J=8Hz), 7.03(2H, d, J=9Hz).

参考例11

5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチル(12.5g)、ベンジルブロミド(10.6g)、炭酸カリウム(11.7g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(70ml)の混合物を100℃で3時間かきませた。反応混合物は、冰水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出する部分より、5-(4-ベニジルオキシフェニル)ペンタン酸エチル

(14. 1 g, 80%) を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3) : 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.57-1.67(4H, m), 2.31(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.31-7.46(5H, m)。

【0089】参考例12

5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン酸エチル(14. 1 g)およびシウ酸ジエチル(13. 2 g)のエタノール(10m1)溶液をナトリウムエトキシドのエタノール溶液[ナトリウム(1. 35 g)とエタノール(40m1)から調整]に加え還流下に30分間加熱した後、エタノールを減圧下に留去しながら70°Cで30分間加熱した。残留物を2N HCl(150m1)と酢酸エチル(300m1)に分配、酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド(DMSO)(60m1)-水(6m1)に溶解し、塩化ナトリウム(2. 6 g)を加え125°Cで3時間かきませた。反応混合物を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物をエタノール(100m1)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)(0. 52 g)のエタノール(20m1)溶液を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで30分間かきませた後、酢酸(1. 6 m1)を加えた。反応混合物は氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出する部分より、6-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチル(9. 5 g, 62%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3) : 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.83(6H, m), 2.56(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.12-4.28(1H, m), 4.23(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.31-7.46(5H, m)。

【0090】参考例13

油性水素化ナトリウム(60%, 14. 4 g)をジメチルスルホキシド(300m1)に加え85°Cで30分間かきませた。この混合物を室温に冷却し(5-カルボキシペンチル)トリフェニルホスホニウムプロミド $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+(\text{CH}_3)_2\text{COOH}\cdot \text{Br}^-]$ (7. 5 g)を25-30°Cで少量ずつ加えた。混合物を室温で15分間かきませた後4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(31. 8 g)を氷冷下に少量ずつ加えた。反応混合物は室温で30分間かきませた後氷水に注いで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプタン酸(31. 0 g, 67%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無

色ブリズム晶。融点 94~95°C。

参考例14

7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプタン酸(29. 0 g)およびエタノール(500m1)の混合物に濃硫酸(0. 5m1)を加え還流下に8時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮し、7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプタン酸エチル(31. 6 g)を得た。NMR(δ ppm in CDCl_3) : 1.24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.60(2H, m), 1.60-1.80(2H, m), 2.15-2.45(4H, m), 4.11(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.05&5.06(2H, each s), 5.54(0. 6H, double t, $J=11. 6\&7. 2\text{Hz}$), 6.05(0. 4H, double t, $J=15. 8\&7. 2\text{Hz}$), 6.33(0. 4H, d, $J=15. 8\text{Hz}$), 6.35(0. 6H, d, $J=11. 6\text{Hz}$), 6.85-7.0(2H, m), 7.15-7.50(5H, m)。

【0091】参考例15

7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプタン酸エチル(31. 5 g)、二酸化白金(PtO_2)(0. 8 g)およびエタノール(300m1)の混合物を、4気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出する部分より、7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸エチル(30. 1 g, 95%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3) : 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.40(4H, m), 1.50-1.70(4H, m), 2.28(2H, t, $J=7. 3\text{Hz}$), 2.54(2H, t, $J=7. 3\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7. 2\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7.3-7.5(5H, m)。

参考例16

7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸エチルを参考例12と同様の反応に付し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシオクタン酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 52~53°C。

【0092】参考例17

3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸エチルを参考例12と同様の反応に付し、4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 51~52°C。

参考例18

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチル(35. 2 g)およびエタノール(200m1)の混合物に1N NaOH(240m1)を加え(0ないし25°C)1時間ついで60~70°Cで40分間かきませた。反応混合物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。水層を酸性化し酢酸エチルで抽出、この酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮し4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸(2

8. 8 g, 84%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 157~158℃。

参考例 19

トリエチルアミン(20.7 g)を4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸(28.0 g)のテトラヒドロフラン(THF)(400 ml)溶液に-30℃で滴下した。ついでクロロ炭酸エチル(22.3 g)を同温度で滴下した。反応混合物は-25~-10℃で2.5時間かきませた後、反応液を濃アンモニア水(25%, 100 ml)に0℃で滴下した。0℃で40分間かきませた後反応混合物を水に注ぎ、析出結晶をろ取、4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシブタン酸アミド(30.9 g, 88%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 160~161℃。

【0093】参考例 20

参考例6と同様にして、4-イソプロポキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-イソプロポキシケイ皮酸エチルを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.33(3H, t, J=7Hz), 1.35(6H, d, J=6Hz), 4.25(2H, q, J=7Hz), 4.5~4.7(1H, m), 6.30(1H, d, J=16Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, d, J=16Hz)。

参考例 21

4-イソプロポキシケイ皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-プロベン-1-オールを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.33(6H, d, J=6Hz), 1.38(1H, t, J=6Hz), 4.30(2H, dt, J=6&1.5Hz), 4.45~4.65(1H, m), 6.23(1H, dt, J=16&6Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.84(2H, d, J=8.5Hz), 7.31(2H, d, J=8.5Hz)。

参考例 22

参考例8と同様にして、(E)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-プロベン-1-オールを二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-イソプロポキシシンナムアルデヒドを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.37(6H, t, J=6Hz), 4.5~4.7(1H, m), 6.61(1H, dd, J=16&8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 7.42(1H, d, J=16Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 9.65(1H, d, J=8Hz)。

【0094】参考例 23

ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 15.6 ml)を(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウム ブロミド(10.74 g)およびテトラヒドロフラン(110 ml)の混合物に-15℃で滴下した。この混合物を同温度で1時間かきませた後、3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンズアルデヒド(6.74 g)を加え50℃で4時間かきませた。反応混合物を冰水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、

0.1 N HCl、水及び飽和食塩水の順に洗浄後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、2-[2-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)-1,3-ジオキソラン(4.84 g)を油状物として得た。この油状物(4.84 g)をテトラヒドロフラン(90 ml)に溶解し、パラジウム-炭素(5%, 50% wet, 1.8 g)を加え室温、1気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:3, v/v)で溶出する部分より、2-[2-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)エチル]-1,3-ジオキソラン(3.03 g, 37%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 90~91℃。

【0095】参考例 24

2-[2-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)エチル]-1,3-ジオキソラン(2.73 g)および酢酸水溶液(50%, 75 ml)の混合物を80℃で3時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで炭酸カリウムで塩基性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去し、3-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)プロピオンアルデヒド(2.09 g, 86%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 85~86℃。

参考例 25

3-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)プロピオンアルデヒド(1.79 g)、シアノ化ナトリウム(0.3 g)、無水酢酸(0.62 g)、塩化ベンジルトリプチルアンモニウム(0.79 g)、水(12 ml)およびジクロロメタン(35 ml)の混合物を室温で15時間かきませた。有機層を分取し水洗後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, v/v)で溶出する部分より、2-アセトキシ-4-[(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)ブチロニトリル(2.0 g, 94%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 2.14(3H, s), 2.12~2.31(2H, m), 2.41(3H, s), 2.78(2H, t, J=8Hz), 3.87(3H, s), 5.04(2H, s), 5.27(1H, t, J=7Hz), 6.70(1H, dd, J=8&2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 7.00(1H, d, J=9Hz), 7.42~7.47(3H, m), 7.99~8.04(2H, m)。

【0096】参考例 26

2-アセトキシ-4-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]ブチロニトリル(2.0g)、6NHC1(24m1)およびジオキサン(12m1)の混合物を還流下に4時間かきませた。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物にエタノール性塩酸(10%, 24m1)を加え、還流下に1.5時間かきませた。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去、残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、2-ヒドロキシ-4-[4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル]ブタン酸エチル(0.73g, 60%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.81-2.17(2H, m), 2.70(2H, t, J=8Hz), 2.84(1H, d, J=5Hz), 3.88(3H, s), 4.13-4.19(1H, m), 4.22(2H, q, J=7Hz), 5.50(1H, s), 6.70(1H, dd, J=7&2Hz), 6.72(1H, s), 6.84(1H, d, J=9Hz)。

【0097】参考例27

水素化ホウ素ナトリウム(1.41g)を4-アセチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(15.0g)のエタノール(100m1)溶液に0℃で少量ずつ加えた。さらに同温度で1時間、室温で1時間かきませた後、反応混合物を水に注いで2NHC1で中和し1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール(13.0g, 86%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 101~102℃。

参考例28

1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール(5.0g)、パニリン(3.75g)、トリフェニルホスфин(Ph₃P)(7.1g)およびテトラヒドロフラン(THF)(80m1)の混合物に氷冷下アソジカルボン酸ジエチル(DEAD)(4.71g)を滴下した。室温で8時間かきませた後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:4, v/v)で溶出する部分より、3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンズアルデヒド(4.48g, 54%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 104~105℃。

【0098】参考例29

参考例6と同様にして、3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]けい皮酸エチルを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結

晶した。無色針状晶。融点 121~122℃。

参考例30

3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]けい皮酸エチル(5.05g)のジクロロメタン(100m1)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1M, 31.0m1)を0℃で滴下した。室温で1時間かきませた後、反応混合物にメタノール(2.0m1)を加え2N塩酸に注いでクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、(E)-3-[3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-ブロベン-1-オール(4.50g, 99%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.44(1H, br t, J=6.5Hz), 1.75(3H, d, J=6.5Hz), 2.28(3H, s), 3.88(3H, s), 4.25-4.35(2H, m), 5.37(1H, q, J=6.5Hz), 6.23(1H, dt, J=16&6Hz), 6.52(1H, dt, J=16&1.5Hz), 6.8-6.95(3H, m), 7.35-7.5(3H, m), 7.95-8.05(2H, m)。

【0099】参考例31

参考例8と同様にして、(E)-3-[3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-ブロベン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、3-メトキシ-4-[1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]シンナムアルデヒドを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 152~153℃。

参考例32

水素化ナトリウム(油性、60%, 8.43g)を4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(4.64g)およびホスホノクロトン酸トリエチル(50.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(190m1)の溶液0℃で少量ずつ加えた。この混合物を室温で1.5時間かきませた後、1NHC1(1L)に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, v/v)で溶出する部分より、(E,E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2,4-ペニタジエン酸エチル(38.3g, 59%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。

淡黄色針状晶。融点 85~86℃。

【0100】参考例33

参考例10と同様にして、(E,E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2,4-ペニタジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ペンタジエン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.25(3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66(4H, m), 2.32(2H, t, J=7Hz), 2.56(2H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.12(2H, q, J=7Hz), 5.46(1H, s), 6.66(1H, dd, J

57

=8&2Hz), 6.83(1H, d, J=9Hz)。

参考例 3 4

5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル(27.92g)、臭化ベンジル(20.82g)、炭酸カリウム(22.9g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(140mL)の混合物を90°Cで15時間かきませた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:6, v/v)で溶出する部分より、5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル(31.64g, 84%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66(4H, m), 2.32(2H, t, J=7Hz), 2.56(2H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.12(2H, q, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8&2Hz), 6.72(1H, d, J=2Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.47(5H, m)。

【0101】参考例 3 5

参考例12と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルをシュウ酸ジエチルと縮合後生成物を脱炭酸反応に付し、さらに水素化ホウ素ナトリウムによる還元により、6-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.27(3H, t, J=7Hz), 1.43-1.79(6H, m), 2.55(2H, t, J=8Hz), 2.73(1H, d, J=6Hz), 3.88(3H, s), 4.12-4.17(1H, m), 4.23(2H, q, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.63(1H, dd, J=8&2Hz), 6.72(1H, d, J=2Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.26-7.46(5H, m)。

参考例 3 6

参考例6と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3-エトキシケイ皮酸エチルを得た。イソブロビルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 74.5-75°C。

【0102】参考例 3 7

参考例10と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシケイ皮酸エチルを接触還元反応に付し、3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7Hz), 1.44(3H, t, J=7Hz), 2.57(2H, t, J=7.7Hz), 2.87(2H, t, J=7.7Hz), 4.09(2H, q, J=7Hz), 4.13(2H, q, J=7Hz), 5.54(1H, s), 6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.70(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.4Hz)。

参考例 3 8

参考例34と同様にして、3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、3-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.23(3H, t, J=7Hz), 1.45(3H, t, J=7Hz), 2.

58

58(2H, t, J=7.6Hz), 2.87(2H, t, J=7.6Hz), 4.09(2H, q, J=7Hz), 4.12(2H, q, J=7Hz), 5.11(2H, s), 6.66(1H, dd, J=8.3&1.9Hz), 6.76(1H, d, J=1.9Hz), 6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.61(5H, m)。

【0103】参考例 3 9

参考例12と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)プロピオン酸エチルより、4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。酢酸エチル-イソブロビルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 62-63°C。

参考例 4 0

参考例6と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、3-ベンジルオキシ-4-メトキシケイ皮酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 95-96°C。

参考例 4 1

参考例10と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシケイ皮酸エチルを接触還元反応に付し、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.86(2H, t, J=7.6Hz), 3.86(3H, s), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 5.58(1H, s), 6.68(1H, dd, J=8.2&2Hz), 6.77(1H, d, J=8.2Hz), 6.78(1H, d, J=2Hz)。

【0104】参考例 4 2

参考例34と同様にして、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 49.5-50.5°C。

参考例 4 3

参考例12と同様にして、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルより、4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色针状晶。融点 93-94°C。

参考例 4 4

参考例34と同様にして、シリングアルデヒドと臭化ベンジルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色柱状晶。融点 65-66°C。

【0105】参考例 4 5

参考例6と同様にして、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシケイ皮酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 68-69°C。

参考例46

参考例30と同様にして、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシケイ皮酸エチルを水素化ジソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-ブロペン-1-オールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72-73°C。

参考例47

参考例8と同様にして、(E)-3-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-ブロペン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシシンナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 114-115°C。

【0106】参考例48

4-イソプロポキシベンズアルデヒド(37.3g)、ビルピン酸ナトリウム(25.0g)、炭酸水素ナトリウム(19.1g)、水(150m1)およびメタノール(150m1)の混合物を還流下に4時間かきませた後、ビルピン酸ナトリウム(25.0g)を加えてさらに20時間還流下にかきませた。反応混合物を水に注ぎ、エーテルで洗浄した。水層は、6N塩酸で酸性下し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去し、油状物を得た。この油状物を塩酸-エタノール(5%, 80m1)に溶解し80°Cで30分間かきませた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:4, v/v)で溶出する部分より、(E)-(4-イソプロポキシベンジリデン)ビルピン酸エチル(21.6g, 36%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.37(6H, t, J=6Hz), 1.41(3H, t, J=6Hz), 4.39(2H, q, J=7Hz), 4.55-4.75(1H, m), 6.91(2H, d, J=9Hz), 7.23(1H, d, J=16Hz), 7.58(2H, d, J=9Hz), 7.83(1H, d, J=16Hz)。

【0107】参考例49

(E)-(4-イソプロポキシベンジリデン)ビルピン酸エチル(19.0g)を酢酸-エタノール(20%, 500m1)に溶解し、パラジウム-炭素(5%, 50% wet, 3.0g)を加え室温、1気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:4, v/v)で溶出する部分より、2-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシフェニル)酢酸エチル(11.2g, 58%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.32(3H, t, J=6Hz), 1.8-2.2(2H, m), 2.65-2.75(2H, m), 2.80(1H, d, J=5.5Hz), 4.1-4.25(1H, m), 4.21(2H, q, J=7Hz), 4.4-4.6(1H, m), 6.81(2H, d, J=8.5Hz), 7.10(2H, d, J=8.5Hz)。

参考例50

2-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシフェニル)酢酸エチル(5.0g)のビリジン(50m1)溶液に、塩化チオニル(2.68g)を室温で滴下し、1時間かきませた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:9, v/v)で溶出する部分より、2-クロロ-4-(4-イソプロポキシフェニル)酢酸エチル(1.45g, 27%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.32(6H, t, J=6Hz), 2.1-2.35(2H, m), 2.6-2.9(2H, m), 4.15-4.3(3H, m), 4.4-4.6(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.09(2H, d, J=8.5Hz)。

【0108】参考例51

水素化ナトリウム(油性、60%、1.05g)を2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)エチルトリフェニルホスホニウムプロミド(51.0g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(200m1)の混合物に20氷冷下に加えた。この混合物を同温度で15分間かきませた後、4-イソプロポキシベンズアルデヒド(18.0g)を加え80~85°Cで5時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ2N塩酸で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水の順に洗浄後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル

カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, v/v)で溶出する部分より、油状物(14.5g)を得た。この油状物をエタノール(250m1)に溶解し、パラジウム-炭素(5%, 50% wet, 5.0g)を加え室温、1気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:5, v/v)で溶出する部分より、2-[3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル]-1, 3-ジオキソラン(6.70g, 24%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.32(6H, d, J=6Hz), 1.6-1.8(4H, m), 2.5-2.65(2H, m), 3.8-4.0(4H, m), 4.8-4.9(1H, m), 6.80(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(2H, d, J=8.5Hz)。

【0109】参考例52

4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(2.4g)を(7-カルボキシヘプチル)トリフェニルホスホニウムプロミド[(C₆H₅)₃P(C₆H₅)₂COOH·Br'] (6.02g)、水素化ナトリウム(油性、60%、1.13g)およびジメチルスルホキシド(100m1)-テトラヒドロフラン(100m1)の混合物に加え40°Cで4時間かきませた。反応混合物は冰水に注いで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン

50 ムクロマトグラフィーに付した。

(1:2) で溶出する部分より、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸(2.57g, 67%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 81~82℃。

参考例53

9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸(4.5g)およびエタノール(70m1)の混合物に濃硫酸(0.1m1)を加え還流下に8時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を冰水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸エチル(4.35g, 89%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.70(8H, m), 2.10-2.40(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.05&5.07(2H, each s), 5.42(0.6H, double t, J=11.6&7.4Hz), 6.06(0.4H, double t, J=15.8&6.8Hz), 6.27-6.36(1H, m), 6.87-7.47(9H, m).

【0110】参考例54

9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸エチル(18.7g)、二酸化白金(PtO₂)(0.4g)およびエタノール(150m1)の混合物を、4気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出する部分より、9-(4-ベンジルオキシフェニル)ノナン酸エチル(10.57g, 56%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.70(12H, m), 2.28(2H, t, J=7.8Hz), 2.53(2H, t, J=7.4Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.03(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.46(5H, m)。

参考例55

参考例12と同様にして、9-(4-ベンジルオキシフェニル)ノナン酸エチルより、10-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシデカン酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 40~41℃。

【0111】参考例56

7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸エチル(11.6g)のエーテル(50m1)溶液を、水素化リチウムアルミニウム(1.3g)およびエーテル(250m1)の混合物に滴下し室温で15分間かきませた。飽和食塩水(5m1)を反応混合物に滴下し、不溶物をろ別、ろ液を減圧下に濃縮して7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタノール(8.5g, 83%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72~73℃。

参考例57

塩化メタンスルホニル(8.4g)を7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタノール(8.4g)、トリエチルアミン(2.8g)および酢酸エチル(100m1)の氷冷混合物に滴下し、同温度で30分間かきませた。反応混合物は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタンメタヌルホネート(9.9g, 94%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.20-1.83(10H, m), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 3.00(3H, s), 4.22(2H, t, J=6.6Hz), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.50(5H, m),

【0112】参考例58

7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタンメタヌルホネート(9.9g)、シアノ化ナトリウム(1.9g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(50m1)の混合物を80℃で2時間かきませた。反応混合物は水(300m1)に注ぎ、析出結晶をろ取、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタンニトリル(7.3g, 90%)を得た。無色ブリズム晶。融点 49~50℃。

参考例59

8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタンニトリル(7.2g)、4N水酸化カリウム(35m1)および2-メトキシエタノール(35m1)の混合物を還流下に20時間かきませた。反応混合物は水(100m1)に注ぎ、2N塩酸で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸(6.7g, 88%)を得た。無色ブリズム晶。融点 95~96℃。

【0113】参考例60

参考例54と同様にして、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸をエステル化反応に付し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.40(6H, m), 1.45-1.55(4H, m), 2.28(2H, t, J=7.4Hz), 2.54(2H, t, J=8.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.50(5H, m)。

参考例61

参考例12と同様にして、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸エチルより、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシノナン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.90(12H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 2.72(1H, d, J=6.0Hz), 4.16(1H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.50(5H, m)。

【0114】参考例62

参考例9と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒドと4-ホスホノクロトン酸トリエ

チルとの反応により、(E, E) - 5 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) - 2, 4-ペナジエン酸エチルを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 72.5 ~ 73.5℃。

参考例 6 3

参考例 1 0 と同様にして、(E, E) - 5 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) - 2, 4-ペナジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5 - (3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル) ベンタタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.76(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.1Hz), 2.54(2H, d, J=7.1Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.52(1H, s), 6.66(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz)。

【0115】参考例 6 4

参考例 3 4 と同様にして、5 - (3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル) ベンタタン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、5 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) ベンタタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 1.53-1.73(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.1Hz), 2.55(2H, t, J=7.2Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.11(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8.1&1.9Hz), 6.73(1H, d, J=1.9Hz), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.23-7.49(5H, m)。

参考例 6 5

参考例 1 2 と同様にして、5 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) ベンタタン酸エチルより、6 - (4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.1Hz), 1.37-1.92(6H, m), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.71(1H, d, J=5.6Hz), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.04-4.29(1H, m), 5.11(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8.0&1.8Hz), 6.73(1H, d, J=1.8Hz), 6.81(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.49(5H, m)。

【0116】参考例 6 6

参考例 9 と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドと4-ホスホノクロトン酸トリエチルとの反応により、(E, E) - 5 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2, 4-ペナジエン酸エチルを得た。融点 99 ~ 100℃。

参考例 6 7

参考例 1 0 と同様にして、(E, E) - 5 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2, 4-ペナジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ベンタタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.54-1.74(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(2H, d, J=7.2Hz), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.56(1H, s), 6.64(1H, dd, J=8.2&2.0Hz), 6.76(1H, d, J=2.0Hz), 6.77(1

H, d, J=8.2Hz)。

【0117】参考例 6 8

参考例 3 4 と同様にして、5 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) ベンタタン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、5 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) ベンタタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.68(4H, m), 2.28(2H, t, J=6.7Hz), 2.52(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.14(2H, s), 6.70-6.84(3H, s), 7.210-9.47(5H, m)。

参考例 6 9

参考例 1 2 と同様にして、5 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) ベンタタン酸エチルより、6 - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.87(6H, m), 2.51(2H, t, J=7.4Hz), 2.70(1H, d, J=5.8Hz), 3.86(3H, s), 4.06-4.17(1H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 5.13(2H, s), 6.69-6.84(3H, m), 7.29-7.48(5H, m)。

【0118】参考例 7 0

参考例 1 と同様にして、3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミドと1, 3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-(3, 4-ジヒドロ-2-ナフチル) オキサゾールを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 73 ~ 74℃。

【0119】実施例 1

5 - [3 - [4 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン(0.35g)、4-クロロメチル-2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] オキサゾール(0.265g)、炭酸カリウム(0.145g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)の混合物を90 - 100℃で4時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトン-ヘキサン(1:3)で溶出する部分より、5 - [3 - [4 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル] - 3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリジンジオン(0.38g, 75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 125 ~ 126℃。

【0120】実施例 2

実施例 1 と同様にして、5 - [3 - [4 - (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により、5 - [3 - [4 - (5-メチル-2-フェニル-4-

-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル] -3-(2-フェニル-4-オキサゾリルメチル) -2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトニーイソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 115~116℃。

実施例3

4-イソプロポキシー-3-メトキシンナムアルデヒド(15.68g)、2, 4-オキサゾリジンジオン(1.58g)、ビペリジン(6.06g)および酢酸(450ml)の混合物を還流下に15時間かきませた。反応混合物は減圧下に濃縮し、残留物に水を注いで炭酸カリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水洗、乾燥($MgSO_4$)後、減圧下に濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテルでろ取した。ろ液を減圧下に濃縮し残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で溶出する部分よりさらに結晶を得た。この結晶と先に得た結晶を合わせて、5-[3-(4-イソプロポキシー-3-メトキシフェニル)プロペニリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオン(7.6g, 35%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色ブリズム晶。融点 226~227℃。

【0121】実施例4

5-[3-(4-イソプロポキシー-3-メトキシフェニル)プロペニリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオン(7.1g)をテトラヒドロフラン(THF)(150ml)に溶解、パラジウム-炭素(5%, 7.1g)を加えて1気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロポキシー-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(4.29g, 60%)を油状物として得た。

$\text{NMR} (\delta \text{ ppm in } CDCl_3)$: 1.35(6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.79-2.05(4H, m), 2.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.84(3H, s), 4.47(1H, m), 4.84(1H, dd, $J=7\&5\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=8\&2\text{Hz}$), 6.69(1H, s), 6.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.33(1H, s)。

実施例5

四塩化チタン($TiCl_4$)(10.6g)のジクロロメタン(10ml)溶液を5-[3-(4-イソプロポキシー-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(4.3g)のジクロロメタン(130ml)溶液に0℃で滴下した。0℃で1時間かきませた後、反応混合物を2N HClに注ぎ、室温で15分間かきませた後有機層を分取し、水層はクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、水、2N HCl、水の順に洗浄し乾燥($MgSO_4$)後濃縮、5-[3-(4-ヒドロキシー-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(2.8g, 76%)を得た。

エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 147~148℃。

【0122】実施例6

油性水素化ナトリウム(60%, 0.32g)を5-[3-(4-ヒドロキシー-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(1.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20ml)溶液に0℃で加え、室温で1時間かきませた。ついで4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾール(0.87g)を加え90℃で3.5時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ2N HClで酸性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥($MgSO_4$)後減圧下に濃縮し、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(1.1g, 66%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 178~179℃。

実施例7

20 実施例1と同様にして、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトニーイソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 123~124℃。

【0123】実施例8

実施例1と同様にして、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)チアゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 134~135℃。

実施例9

実施例1と同様にして、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシー-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-

50 オキサゾリジンジオン]-2, 4-

-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] -3- (2-フェニル-4-オキサゾリルメチル) -2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 155~156℃。

【0124】実施例10

油性水素化ナトリウム (60%, 0.34g) を5- [4-(4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (1.0g) のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (20ml) 溶液に0℃で加え、室温で1時間かきました。ついで4-クロロメチル-2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール (0.93g) を加え90℃で3.5時間かきました。反応混合物を水に注ぎ2N HClで中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:5) で溶出する部分より、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.29g, 17%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 144~145℃。

実施例11

実施例10のカラムクロマトグラフィーにおいて、統いて溶出する部分より5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] -3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.15g, 12%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 162~163℃。

【0125】実施例12

実施例10と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2- [(E)-2-フェニルエテニル] チアゾールとの反応により、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] -2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホルム-酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 166~167℃。

実施例13

実施例12のカラムクロマトグラフィーにおいて、統いて溶出する部分より5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] -3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル] -2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 118~119℃。

【0126】実施例14

油性水素化ナトリウム (60%, 0.13g) を5-

[4-(4-ヒドロキシフェニル) ブチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.35g) のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (8ml) 溶液に室温で加え10分間かきました。ついで4-クロロメチル-2- [(E)-2- (2-フリル) エテニル] オキサゾール (0.6g) を加え90℃で1.5時間かきました。反応混合物を水に注ぎ2N HClで中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:5) で溶出する部分より、5-[4-[2-[(E)-2- (2-フリル) エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] -3-[2-[(E)-2- (2-フリル) エテニル]-4-オキサゾリルメチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.38g, 46%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 146~147℃。

【0127】実施例15

油性水素化ナトリウム (60%, 0.067g) を5- [5-(4-ヒドロキシフェニル) ベンチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.20g) のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (8ml) 溶液に室温で加え25分間かきました。ついで4-クロロメチル-2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール (0.4g) を加え85℃で1時間かきました。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:10) で溶出する部分より、5-[5-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] フェニル] ベンチル] -3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.25g, 52%)を得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 125~126℃。

【0128】実施例16

実施例15と同様にして、5-[6-(4-ヒドロキシフェニル) ヘキシル] -2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5-[6-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] フェニル] ヘキシル] -3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] -2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 149~150℃。

実施例17

油性水素化ナトリウム (60%, 0.065g) を5- [6-(4-ベンジルオキシフェニル) ヘキシル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.50g) のN,N-ジ

メチルホルムアミド(DMF) (10m1) 溶液に室温で加え25分間かきませた。ついで4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール(0.354g)を加え90℃で1.5時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ2N HClで中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:5)で溶出する部分より、5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキシル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.445g, 59%)を得た。アセトニ-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 103~104℃。

【0129】実施例18

4-イソプロポキシ-3-メトキシシンナムアルデヒド(7.85g)、2, 4-チアゾリジンジオン(8.35g)、ビペリジン(3.03g)および酢酸(260m1)の混合物を還流下に5時間かきませた。反応混合物は水(100m1)に注ぎ析出する結晶をろ取した。この結晶をクロロホルム(500m1)に溶解し水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロペニリデン]-2, 4-チアゾリジンジオン(6.95g, 61%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色ブリズム晶。融点 230~231℃。

実施例19

5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロペニリデン]-2, 4-チアゾリジンジオン(6.45g)およびテトラヒドロフラン(THF)(550m1)の混合物にパラジウム-炭素(5%, 17.0g)を加えて3気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオン(4.9g, 75%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.35(6H, d, J=6Hz), 1.67-2.19(4H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 4.28(1H, dd, J=8&4Hz), 4.47(1H, m), 6.67(1H, dd, J=8&2Hz), 6.69(1H, s), 6.83(1H, d, J=8Hz), 8.45(1H, s)。

【0130】実施例20

実施例5と同様にして、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.69-2.17(4H, m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 3.89(3H, s), 4.28(1H, dd, J=9&4Hz), 5.51

(1H, s), 6.66(1H, dd, J=9&2Hz), 6.66(1H, d, J=2Hz), 6.84(1H, d, J=9Hz), 8.37(1H, s)。

実施例21

実施例15と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。アセトニ-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 114~115℃。

【0131】実施例22

実施例14と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-[2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]-4-オキサゾリルメチシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 162~163℃。

実施例23

実施例14と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-[2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサゾリルメチシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 168~169℃。

【0132】実施例24

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 157~158℃。

実施例25

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[2-

[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロビル]-2, 4-オキサゾリジンジオンとブロム酢酸エチルとの反応により、3-エトキシカルボニルメチル-5-[3-[4-(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロビル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 93~94°C。

【0133】実施例26

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシブタン酸アミド(1.0g)をテトラヒドロフラン(THF)(30m1)に溶解し1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン(DBU)(0.85g)を加え室温で4時間ついで還流下に12時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ1NHC1で酸性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、5-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.36g, 41%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 145~146°C。

実施例27

5-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(21.8g)をテトラヒドロフラン(THF)(500m1)に懸濁、パラジウム-炭素(5%, 21.8g)を加えて1気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(9.45g, 61%)を得た。メタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 174~175°C。

【0134】実施例28

実施例14と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-(4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)エチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 185~186°C。

実施例29

8-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシオクタン酸エチル(14.0g)、シアノ酸カリウム(KCN)(15.3g)およびブタノール(200m1)の混合物を還流下に4日間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を1NHC1で酸性化後酢酸エチ

ルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:4)で溶出する部分より、5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキシル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(10.2g, 73%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 137~138°C。

【0135】実施例30

10 5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキシル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(8.0g)をテトラヒドロフラン(THF)(100m1)に懸濁、パラジウム-炭素(5%, 2.0g)を加えて1気圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し、5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(5.9g, 98%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 151~152°C。

実施例31

20 実施例29と同様にして、6-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルとシアノ酸カリウム(KCN)との反応により、5-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 144~145°C。

【0136】実施例32

実施例30と同様にして、5-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。

実施例33

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロビル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロビル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。

40 クロロホルム-エタノールから再結晶した。淡橙色ブリズム晶。融点 154~155°C。

実施例34

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロビル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]チアゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ]フェニル]プロビル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。クロロホルム-エタノールから再結晶した。淡橙色ブリズム晶。

50 ル-エタノールから再結晶した。淡橙色ブリズム晶。

融点 161~162℃。

【0137】実施例35

5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.30g)、4-クロロメチル-2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]オキサゾール(0.28g)、炭酸カリウム(0.18g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20ml)の混合物を85~90℃で3時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ2N HClで酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(2:3)で溶出する部分より、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-3-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.28g, 52%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.6~2.15(4H, m), 2.58(2H, t, J=7Hz), 4.66(2H, s), 4.80(1H, dd, J=6.5&4.5Hz), 4.94(1H, br s), 6.72(2H, d, J=8.5Hz), 6.88(1H, d, J=16.5Hz), 7.00(2H, d, J=8.5Hz), 7.3~7.55(6H, m), 7.64(1H, s)。

【0138】実施例36

5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.50g)、4-クロロメチル-2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]オキサゾール(1.03g)、炭酸カリウム(0.65g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20ml)の混合物を85~90℃で12時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ2N HClで酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、5-[3-[4-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.75g, 59%)を得た。アセトン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点166~167℃。

【0139】実施例37

4-イソプロポキシシンナムアルデヒド(6.0g)、2,4-チアゾリジンジオン(5.54g)、ビペリジン(2.69g)および酢酸(30ml)の混合物を還流下に5時間かきませた。反応混合物は減圧下に濃縮し、析出した5-(4-イソプロポキシシンナミリデン)-2,4-チアゾリジンジオンの結晶(4.40g)をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。この結晶をテトラヒドロフラン(THF)(100ml)に溶解、パラジウム-炭素(5%, 2.20g)を加えて3.8kgf/cm²の水素圧、室温で接触還元に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸

エチル(9:1)で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオン(3.61g, 39%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.32(6H, d, J=6Hz), 1.6~2.3(4H, m), 2.61(2H, t, J=7.5Hz), 4.28(1H, dd, J=8.5&4.5Hz), 4.4~4.65(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.06(2H, d, J=8.5Hz), 8.34(1H, br s)。

【0140】実施例38

実施例5と同様にして、5-[3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点129~130℃。

実施例39

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により5-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-メトキシフェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-クロロホルムから再結晶した。無色ブリズム晶。融点194~195℃。

【0141】実施例40

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-ブロモアセチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により5-[3-[3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-オキソエトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.7~2.15(4H, m), 2.63(2H, t, J=7Hz), 2.73(3H, s), 3.91(3H, s), 4.85(1H, dd, J=6.5&5Hz), 5.43(2H, s), 6.65(1H, dd, J=8&2Hz), 6.73(1H, d, J=2Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.45~7.55(3H, m), 7.95(1H, br s), 8.0~8.1(2H, m)。

実施例41

水素化ホウ素ナトリウム(0.045g)を5-[3-[3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-オキソエトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.37g)のテトラヒドロフラン(THF)(5ml)-エタノール(5ml)の溶液に室温で少量ずつ加えた。さらに室温で2時間かきませた後、反応混合物を水に注いで2N HClで酸性化、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1, v/v)で溶出する部分より、5-[3-[4-(2-ヒドロキシ-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)

エトキシ] - 3 - メトキシフェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオン (0.31 g, 8.3%) を得た。アセトン - イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 151~152°C。

実施例 4 2

実施例 3 と同様にして、3 - メトキシ - 4 - [1 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] シンアムアルデヒドと 2, 4 - オキサゾリジンジオンを縮合後、生成物を接触還元反応に付し、5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - [1 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。NMR (δ ppm in CDCl₃) : 1.73 (3H, d, J=6.5Hz), 1.7-2.1 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (3H, s), 4.82 (1H, dd, J=7&4.5Hz), 5.32 (1H, q, J=6.5Hz), 6.59 (1H, dd, J=8&2Hz), 6.68 (1H, d, J=2Hz), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.5 (3H, m), 7.95-8.1 (2H, m), 8.66 (1H, br s)。

【0142】実施例 4 3

5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオン (0.64 g)、パラジウム - 炭素 (5%, 1.3 g) およびテトラヒドロフラン (THF) (3.5mL) の混合物を室温、1気圧で接触水素添加に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - フェニルエチル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオン (0.43 g, 67%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 122~123°C。

実施例 4 4

実施例 4 3 と同様にして、5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - チアゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを室温、1気圧で接触水素添加に付し、5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - フェニルエチル) - 4 - チアゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 136~137°C。

【0143】実施例 4 5

実施例 6 と同様にして、5 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンと 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルチアゾールとの反応により、5 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 128~129°C。

実施例 4 6

実施例 6 と同様にして、5 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンと 5 - クロロメチル - 3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾールとの反応により、5 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルメトキシ) フェニル] プロピル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 110~111°C。

【0144】実施例 4 7

6 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシ - ヘキサン酸エチル (1.5, 2.2 g)、シアン酸カリウム (KCNO) (1.3, 2.6 g) およびブタノール (1.80 mL) の混合物を還流下に 7.2 時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで 2 N HCl で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去、残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル - ヘキサン (1:1, v/v) で溶出す部分より、5 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ブチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオン (1.1, 2.2 g, 74%)を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 92~93°C。

実施例 4 8

実施例 6 と同様にして、5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) ブチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンと 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5 - [4 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 171~172°C。

【0145】実施例 4 9

実施例 6 と同様にして、5 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) ブチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンと 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] チアゾールとの反応により、5 - [4 - [3 - メトキシ - 4 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] ブチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 167~168°C。

実施例 5 0

実施例 4 7 と同様にして、4 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシブタン酸エチルとシアン酸カリウム (KCNO) との反応により、5 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - エトキシフェニル) エチル] - 2, 4 - オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 128~129°C。

ルーエキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点
143~144℃。

実施例 5 1

実施例 4 7 と同様にして、4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルとシアノ酸カリウム(KCN)との反応により、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：1.95-2.25(2H, m), 2.59-2.84(2H, m), 3.87(3H, s), 4.58(1H, dd, J=8.2&4.8Hz), 5.15(2H, s), 6.72-6.86(3H, m), 7.26-7.45(5H, m), 8.52(1H, br s)。

【0146】実施例 5 2

実施例 6 と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)オキサゾールとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 169~170℃。

実施例 5 3

実施例 3 と同様にして、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンアムアルデヒドと2,4-オキサゾリジンジオンとの縮合により、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンナミリデン)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 181~182℃。

実施例 5 4

実施例 4 と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンナミリデン)-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 155~156℃。

【0147】実施例 5 5

実施例 6 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 94~95℃。

実施例 5 6

2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸エチル(0.73g)、シアノ酸カルボニル(0.7g)およびブタノール(25ml)の混合物を還流下に18時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで2NHC1で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去、残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:4, v/v)で溶出する部分より、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.2g, 28%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：2.12-2.16(2H, m), 2.73-2.83(2H, m), 3.89(3H, s), 4.80(1H, dd, J=8&5Hz), 5.53(1H, s), 6.70(1H, d, J=2Hz), 6.72(1H, d, J=7&2Hz), 6.86(1H, d, J=9Hz), 8.21(1H, br s)。

リウム(KCN)(0.7g)およびブタノール(25ml)の混合物を還流下に18時間かきませた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで2NHC1で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO₄)、溶媒を留去、残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:4, v/v)で溶出する部分より、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.2g, 28%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃)：2.12-2.16(2H, m), 2.73-2.83(2H, m), 3.89(3H, s), 4.80(1H, dd, J=8&5Hz), 5.53(1H, s), 6.70(1H, d, J=2Hz), 6.72(1H, d, J=7&2Hz), 6.86(1H, d, J=9Hz), 8.21(1H, br s)。

【0148】実施例 5 7

実施例 4 と同様にして、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 115~116℃。

実施例 5 8

実施例 4 と同様にして、5-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 154.5~155℃。

30 実施例 5 9

実施例 4 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 121~122℃。

【0149】実施例 6 0

1-ドデカンチオール(2.37g)を塩化アルミニウム(1.56g)のジクロロメタン(30ml)懸濁液に0℃で加え10分間かきませた後、5-[3-(4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.5g)のジクロロメタン(10ml)溶液を同温度で滴下した。反応混合物は、室温で2時間かきませた後冰水に注いでジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム(1:3, v/v)で溶出する部分より5-[3-

[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサソリルメトキシ]-3-ヒドロキシフェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオン(0.21g, 43%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 152~153℃。

実施例61

実施例15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]ベンジル]-3-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。アセトンから再結晶した。無色結晶。融点 159~160℃。

【0150】実施例62

実施例15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]チアゾールとの反応により、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ]ベンジル]-3-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。アセトンから再結晶した。無色結晶。融点 153~155℃。

実施例63

実施例17と同様にして、5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 134~135℃。

実施例64

実施例43と同様にして、5-[3-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-[4-[2-(2-フェニルエチル)-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-(2-フェニルエチル)-4-オキサソリルメチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 113~114℃。

【0151】実施例65

実施例15と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E), ^(E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-[2-[^(E), ^(E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 196~197℃。

1, 3-ブタジエニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-[^(E), ^(E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサソリルメチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 196~197℃。

実施例66

5-[3-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオン(0.30g), 4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(0.15g)、炭酸カリウム(0.22g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)の混合物を100℃で5時間かきませた後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を除去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1, v/v)で溶出する部分より、3-[2-モルホリノエチル]-5-[3-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオン(0.14g, 37%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 105~106℃。

【0152】実施例67

実施例66と同様にして、5-[3-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチルピリジン塩酸塩との反応により、5-[3-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(4-ピリジルメチル)-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 151~152℃。

実施例68

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 156~158℃。

【0153】実施例69

実施例15と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]チアゾールとの反応により、5-[3-[3-メトキシ-4-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサソリジンジオンを得た。クロロホ

ルム-メタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 202~203℃。

実施例70

実施例1と同様にして、5-(2,4,5-トリイソブロボキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-5-(2,4,5-トリイソブロボキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 100~101℃。

【0154】実施例71

実施例15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 165~166℃。

実施例72

実施例15と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[4-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 134~135℃。

【0155】実施例73

実施例15と同様にして、5-[5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[5-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ペンチル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 98~99℃。

実施例74

実施例6と同様にして、5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[6-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサ

ゾリルメトキシ]フェニル]ヘキシル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 136~137℃。

【0156】実施例75

実施例15と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)チアゾールとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-チアゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-チアゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 108~109℃。

実施例76

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 150~151℃。

【0157】実施例77

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-2,4-オキサゾリジンジオンと1-ブロモデカンとの反応により、3-デシル-5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 116~117℃。

実施例78

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-2,4-オキサゾリジンジオンと1-ブロモデカンとの反応により、3-デシル-5-[3-[4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブロビル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 103~104℃。

【0158】実施例79

4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(0.3 2g)の水(1ml)溶液に炭酸カリウム(0.24 g)を加え、トルエンで抽出した。トルエン層は乾燥(M

gSO_4 後、5-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキソリルメトキシ)フェニル]プロピル]-2,4-オキソリジンジオン(0.50g)および炭酸カリウム(0.24g)を加え、混合物を90~100℃で5時間かきませた。反応混合物は、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO_4)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)で溶出する部分より、5-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキソリルメトキシ)フェニル]プロピル]-3-(2-モルホリノエチル)-2,4-オキソリジンジオン(0.32g, 51%)を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点105~106℃。

実施例80

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキソリルメトキシ]ベンジル]-2,4-オキソリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキソリルメトキシ]ベンジル]-2,4-オキソリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点141~142℃。

【0159】実施例81

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキソリルメトキシ]ベンジル]-2,4-オキソリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ビペリジンとの反応により、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-3-(2-ビペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点130~131℃。

実施例82

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-オキサゾリジンジオンとN,N-ジメチルアミノエチルクロリドとの反応により、3-(2-ジメチルアミノエチル)-5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点106~107℃。

【0160】実施例83

実施例47と同様にして、10-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシデカン酸エチルとシアノ酸カリウム(KCNO)との反応により、5-[8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点103~1

ジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点148~149℃。

実施例84

実施例4と同様にして、5-[8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点150~151℃。

実施例85

実施例15と同様にして、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキソールとの反応により、5-[8-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]オクチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点156~157℃。

【0161】実施例86

実施例6と同様にして、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキソールとの反応により、5-[8-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]オクチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点141~142℃。

実施例87

実施例79と同様にして、5-[2-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[2-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点122~123℃。

【0162】実施例88

実施例79と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ビペリジンとの反応により、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ビペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点103~1

0.4℃。

実施例89

5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.25g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)溶液に水素化ナトリウム(油性、60%、0.026g)を0℃で加え、1時間かきませた。ついでヨウ化メチル(0.17g)を加え、同温度で1時間かきませた後、反応混合物を水に注いで酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、3-メチル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.14g, 54%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点129~130℃。

実施例90

実施例89と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンとゲラニルプロミドとの反応により、3-ゲラニル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点97~98℃。

【0163】実施例91

5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ビペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(0.8g)のメタノール(100ml)溶液に塩酸-メタノール(10%, 0.58g)を加え、室温で1時間かきませた後析出結晶をろ取、N,N-ジメチルホルムアミド-エーテルから再結晶、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ビペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン塩酸塩(0.40g, 47%)を得た。無色ブリズム晶。融点212~213℃。

実施例92

実施例15と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリル

メチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。アセトニ-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点114~115℃。

【0164】実施例93

実施例15と同様にして、5-[7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[7-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメトキシ]フェニル]ヘプチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサソリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点120~121℃。

実施例94

実施例47と同様にして、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシノナン酸エチルとシアノ酸カリウム(KCN)との反応により、5-[7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点93~95℃。

実施例95

実施例4と同様にして、5-[7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点94~95℃。

【0165】実施例96

30 実施例3と同様にして、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンアムアルデヒドと2,4-チアゾリジンジオンとの縮合により、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンナミリデン)-2,4-チアゾリジンジオンを得た。クロロホルム-エタノールから再結晶した。黄色ブリズム晶。融点217~218℃。

実施例97

実施例4と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシンナミリデン)-2,4-チアゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点101~102℃。

実施例98

実施例5と同様にして、5-[3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.75-2.12(4H,

iii), 2.61(2H, t, J=7Hz), 3.88(6H, s), 4.29(1H, dd, J=8&4Hz), 5.42(1H, s), 6.39(2H, s)。

【0166】実施例99

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 163~164℃。

実施例100

実施例1と同様にして、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.78-1.90(4H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 3.82(6H, s), 4.66(2H, s), 4.84(1H, d, d, J=6&4Hz), 4.99(2H, s), 6.37(2H, s), 6.89(1H, d, J=16Hz), 6.94(1H, d, J=16Hz), 7.33-7.56(12H, m), 7.64(1H, s), 7.69(1H, s)。

【0167】実施例101

実施例15同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)オキサゾールとの反応により、5-[4-(3-メトキシ-4-[2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-[2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 125~126℃。

実施例102

実施例7.9と同様にして、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[((E)-2-(2-ナフチル)エテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-(2-モルホリノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 118~119℃。

晶した。無色ブリズム晶。融点 118~119℃。

【0168】実施例103

実施例47と同様にして、6-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルとシアン酸カリウム(KCN)との反応により、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 80~81℃。

10 実施例104

実施例4と同様にして、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-2.14(6H, m), 2.55(2H, t, J=7.4Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.83(1H, dd, J=7.2&4.4Hz), 5.66(1H, br s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.45(1H, br s)。

20 【0169】実施例105

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[((E)-2-フェニルエテニル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 175~176℃。

30 実施例106

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[3-エトキシ-4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。テトラヒドロフランから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 204~205℃。

40 【0170】実施例107

5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[((E)-2-フェニルエテニル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(1.35g)、炭酸カリウム(0.622g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)の混合物に2-ヨードエタノール(1.03g)を室温で加え、50℃で2時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-

50]溶媒を留去し、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-

[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(1.15g, 78%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 120~121℃。

実施例108

5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(0.985g)、トリエチルアミン(0.304g)および酢酸エチル(50ml)の混合物に塩化メタンスルホニル(0.344g)を室温で滴下し1時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留油状物をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)に溶解した。この溶液にヨウ化ナトリウム(0.899g)を加え、80℃で4時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-ヨードエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(0.753g, 62%)を得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 149~150℃。

【0171】実施例109

5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-ヨードエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(0.301g)、炭酸カリウム(0.104g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5ml)の混合物に、4-メチルビペラジン(0.10g)を加え、室温で16時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ0.1N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで洗浄した。水層は炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留油状物を酢酸エチル(5ml)に溶解した。この溶液に塩酸-エタノール(10%, 0.8ml)を加え、減圧下に濃縮、残る固体をエタノール-メタノールから再結晶し、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-(4-メチル-1-ビペラジニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン2塩酸塩(0.13g, 40%)を得た。無色ブリズム晶。融点 143~145℃。

実施例110

実施例109と同様にして、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-

-ヨードエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンと4-ビペリジノビペリジンとの反応により、5-[2-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-(4-ビペリジノ-1-ビペリジニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン2塩酸塩を得た。エタノール-メタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 210~212℃。

【0172】実施例111

10 実施例6と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 157~158℃。

実施例112

20 実施例15と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色柱状晶。融点 117~118℃。

実施例113

30 実施例6と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色結晶。融点 161~162℃。

【0173】実施例114

40 5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(4.35mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(3.73mg)、炭酸カリウム(2.77mg)、ヨウ化ナトリウム(1.50mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(1.0ml)の混合物を、80℃で14時間かきませた後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、溶媒を留去した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)で溶出する部

分より、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-(2-モルホリノ

元素分析

$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ としての計算値： C, 60.76; H, 5.95; N, 7.09

分析値

実施例 115

実施例 114 と同様にして、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(2-クロロエチル) ピペリジンとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-

元素分析

$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ としての計算値： C, 62.51; H, 6.35; N, 7.06

分析値

【0174】実施例 116

実施例 114 と同様にして、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル) ピペラジンとの反応によ

元素分析

$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot HCl$ としての計算値： C, 62.80; H, 5.70; N, 7.92

分析値

実施例 117

実施例 89 と同様にして、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンとヨウ化メチルとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-メチル-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。無色結晶。融点 140~141°C。

【0175】実施例 118

実施例 107 と同様にして、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-クロロ-3-ヨードプロパンとの反応により、3-(3-クロロプロピル)-5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。無色針状晶。融点 107~108°C。

実施例 119

元素分析

$C_{18}H_{21}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ としての計算値： C, 57.74; H, 6.36; N, 8.42

分析値

【0176】実施例 120

実施例 47 と同様にして、6-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エ

チル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

- (2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル]エチル]-3-(2-ビペリジノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-(3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

3-[3-クロロプロピル]-5-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.256 g)、炭酸カリウム (0.069 g)、ヨウ化ナトリウム (0.075 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 ml) の混合物に、1-メチルピペラジン (0.076 g) を加え、80°Cで12時間かきませた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去し、残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (19:1, v/v) で溶出する部分により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、実施例 91 と同様塩酸-エタノール (10%) で処理し 2 塩酸塩 (0.186 g, 58%) とした。

チルとシアノ酸カリウム (KCNO) との反応により、5-[4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物とし

て得た。NMR (δ ppm in CDCl₃) : 1.41-2.02(6H, m), 2.52(2H, t, J=7.2Hz), 3.87(3H, s), 4.79(1H, dd, J=7.4&4.6Hz), 5.15(2H, s), 6.71(1H, dd, J=8.6&2.0Hz), 6.72(1H, d, J=2.0Hz), 6.82(1H, d, J=8.6Hz), 7.29-7.48(5H, m), 8.09(1H, br s)。

実施例121

実施例4と同様にして、5-[4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。融点 90~91°C。

元素分析

C₁₄H₁₇N₀₄ としての計算値：C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02
分析値 : C, 60.13; H, 6.21; N, 5.02

【0177】実施例122

実施例6と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 182~183°C。

実施例123

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 129~130°C。

実施例124

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[4-

元素分析

C₁₄H₁₇N₀₄·HCl·1/2H₂O としての計算値：C, 62.92; H, 6.01; N, 6.11

分析値 : C, 62.68; H, 6.30; N, 5.98

実施例128

実施例79と同様にして、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[3-

元素分析

C₁₄H₁₇N₀₄·HCl·H₂O としての計算値：C, 64.01; H, 6.39; N, 6.05

[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-3-[2-ビペリジノエチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 125~127°C。

【0178】実施例125

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンとN,N-ジメチルアミノエチルクロリドとの反応により、3-[2-ジメチルアミノエチル]-5-[4-[2-[^(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 89~90°C。

実施例126

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホルム-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 181~182°C。

【0179】実施例127

実施例79と同様にして、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-[2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

[3,5-ジメトキシ-4-[2-[^(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-ビペリジノエチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

分析値

【0180】実施例129

実施例79と同様にして、5-[3-[3-メトキシ-
[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-
オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-
-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モ
ルホリンとの反応により、5-[3-[3-メトキシ-

元素分析

$C_{11}H_{11}N_0 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ としての計算値： C, 61.33; H, 6.14; N, 6.92

分析値

実施例130

実施例79と同様にして、5-[3-[3-メトキシ-
[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-
オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-
-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ビ
ペリジンとの反応により、5-[3-[3-メトキシ-

元素分析

$C_{11}H_{11}N_0 \cdot HCl \cdot H_2O$ としての計算値： C, 62.58; H, 6.56; N, 6.84

分析値

【0181】実施例131

2-クロロ-4-(4-イソプロポキシフェニル) 酢酸
エチル (1.4 g)、チオ尿素 (1.5 g)、酢酸ナト
リウム (1.61 g) およびエタノール (30 ml) の
混合物を還流下に7時間かきませた後、水に注ぎ析出
する結晶をろ取した。この結晶をエタノール (30 ml)
-2N塩酸 (30 ml) に加え、還流下に16時間かき
ませた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去
し、5-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチ
ル]-2,4-チアゾリジンジオン (1.37 g, 10
%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in $CDCl_3$)：
1.32 (6H, d, $J=6Hz$), 2.05-2.9 (4H, m), 4.19 (1H, dd, $J=9.5$
 $& 4.0Hz$), 4.4-4.6 (1H, m), 6.83 (2H, d, $J=8.5Hz$), 7.08 (2
H, d, $J=8.5Hz$), 8.29 (1H, br s)。

実施例132

実施例5と同様にして、5-[2-(4-イソプロポキ
シフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオンと
四塩化チタンとの反応により、5-[2-(4-ヒドロ
キシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオン
を得た。アセトニーイソプロピルエーテルから再結晶し
た。無色ブリズム晶。融点 175~176°C。

【0182】実施例133

2-[3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル]
-1,3-ジオキソラン (2.53 g)、2,4-チア
ゾリジンジオン (1.78 g)、ビペリジン (0.86
g) および酢酸 (30 ml) の混合物を還流下に3時間
かきませた後減圧下に濃縮、残留物に水を注ぎ酢酸エチ
ルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後
溶媒を留去し、残留油状物は、シリカゲル カラムクロ
マトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル

: C, 64.31; H, 6.47; N, 5.97

[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-
オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-
(2-モルホリノエチル)-2,4-オキサゾリジンジ
オンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノ
ール (10%) で処理し塩酸塩を得た。

$C_{11}H_{11}N_0 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ としての計算値： C, 61.33; H, 6.14; N, 6.92

: C, 61.49; H, 6.34; N, 6.87

[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-
オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-
(2-ビペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジ
オンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノ
ール (10%) で処理し塩酸塩を得た。

20 (9:1, v/v) で溶出する部分より、5-[4-
(4-イソプロポキシフェニル)ブチリデン]-2,4-
-チアゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物
を、実施例4と同様にして接触還元反応に付し、5-[
(4-(4-イソプロポキシフェニル)ブチル)]-
2,4-チアゾリジンジオンを得た。エーテル-ヘキサン
から再結晶した。無色ブリズム晶。融点 72~73
°C。

実施例134

実施例5と同様にして、5-[4-(4-イソプロポキ
シフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオンと
四塩化チタンとの反応により、5-[4-(4-ヒドロ
キシフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオン
を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再
結晶した。無色ブリズム晶。融点 125~126°C。

【0183】実施例135

実施例6と同様にして、5-[4-(3-ヒドロキシ-
4-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリ
ジンジオンと4-クロロメチル-2-[
(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[
4-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-
4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-2,4-オキサゾリジンジ
オンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 159
~160°C。

実施例136

実施例6と同様にして、5-[4-(3-エトキシ-4-
ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリ
ジンジオンと4-クロロメチル-2-[
(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[
4-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニ

ルエテニル]オキサゾール]-2,4-オキサゾリジンジ
オンを得た。

ニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 160 ~ 161℃。

【0184】実施例 137

実施例 15 と同様にして、5 - [4 - (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5 - [4 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 118 ~ 119℃。

実施例 138

実施例 15 と同様にして、5 - [4 - (3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル) プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2 - [(E) - 2-

元素分析

$C_{11}H_{14}ClN_4O_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 62.90; H, 6.09; N, 7.52

分析値

: C, 62.84; H, 6.21; N, 7.40

実施例 140

実施例 107 と同様にして、5 - [4 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルビペラジンとの反応により、5 - [4 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 3 - [3 - (4-フェニルビペラジン-1-イル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 102 ~ 103℃。

元素分析

$C_{11}H_{14}ClN_4O_4 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 61.11; H, 6.03; N, 7.13

分析値

: C, 61.21; H, 5.91; N, 7.00

実施例 142

実施例 107 と同様にして、5 - [4 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルビペラジンとの反応により、5 - [4 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 3 - [3 - (4-フェニルビペラジン-1-イル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 92 ~ 93℃。

【0187】実施例 143

フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5 - [4 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 113 ~ 114℃。

【0185】実施例 139

実施例 114 と同様にして、5 - [4 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル) ピペラジンとの反応により、3 - [3 - [4 - (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 5 - [4 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

【0186】実施例 141

実施例 114 と同様にして、5 - [4 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル) ピペラジンとの反応により、3 - [3 - [4 - (3-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロピル] - 5 - [4 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

実施例 107 と同様にして、5 - [2 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルビペラジンとの反応により、5 - [2 - [3-エトキシ-4 - [2 - [(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - (4-フェニルビペラジン-1-イル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 112 ~ 114℃。

実施例 144

50 実施例 119 と同様にして、3 - (3-クロロプロピ

ル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンと1-(4-フルオロフェニル)ビペラジンとの反応により、3-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ビペラジンの元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ としての計算値 : C, 62.66; H, 5.97; N, 7.90
分析値 : C, 62.62; H, 6.04; N, 7.76

【0188】実施例145

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンと1-(4-メトキシフェニル)ビペラジンとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ としての計算値 : C, 61.33; H, 6.03; N, 7.53
分析値 : C, 61.38; H, 5.97; N, 7.30

実施例146

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンと1-(2-ピリジル)ビペラジンとの反応により、

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ としての計算値 : C, 55.85; H, 5.86; N, 9.05
分析値 : C, 55.95; H, 5.61; N, 9.01

【0189】実施例147

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンと1-フェニルビペラジンとの反応により、5-[2-

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 62.62; H, 5.97; N, 7.89
分析値 : C, 62.47; H, 6.12; N, 7.81

実施例148

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンと1-(2-ピリミジル)ビペラジンとの反応によ

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 61.44; H, 5.89; N, 12.28
分析値 : C, 61.43; H, 5.93; N, 12.24

【0190】実施例149

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピル) - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオ

ペラジン-1-イル] プロビル] - 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサソリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

10 [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (4-メトキシフェニル)ビペラジン-1-イル] プロビル] - 2, 4-オキサソリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

20 5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (2-ピリジル)ビペラジン-1-イル] プロビル] - 2, 4-オキサソリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

30 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (フェニルビペラジン-1-イル)プロビル] - 2, 4-オキサソリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

40 り、5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (2-ピリミジル)ビペラジン-1-イル] プロビル] - 2, 4-オキサソリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

50 ンと1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジンとの反応により、5 - [2 - [4-メトキシ-3 - [2 - [(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサソリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (4-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジン-1-

101

【0191】プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の元素分析

$C_{11}H_{11}F_1N_4O_4 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 58.69; H, 5.31; N, 7.20
分析値 : C, 59.00; H, 5.49; N, 7.25

実施例 15 0

実施例 6 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-(3, 4-ジヒドロ-2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-(3, 4-ジヒドロ-2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 180~181°C。

【0191】実施例 15 1

元素分析

$C_{11}H_{11}Cl_1N_4O_4 \cdot 4HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 51.83; H, 6.07; N, 7.95
分析値 : C, 51.62; H, 6.02; N, 7.83

実施例 15 2

実施例 10 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ビペラジンとの反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール-クロロホルム (1:4.9, v/v) で溶出する部分より、5-[2-[3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロボキシ]-4-メトキシフェニル]エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR (δ in $CDCl_3$) : 2.00-2.31(4H, m), 2.64-2.83(8H, m), 3.25(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.82(3H, s), 4.09(2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.62(1H, dd, $J=4.4$ &7.6Hz), 6.71-6.87(6H, m), 7.15(1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.20(1H, s)。続いて溶出する部分より、3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロピル] - 5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NM

元素分析

$C_{11}H_{11}Cl_1N_4O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 59.01; H, 5.62; N, 7.44
分析値 : C, 59.30; H, 5.67; N, 7.16

実施例 15 4

実施例 1 と同様にして、3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロピル] - 5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-[(E) -2-フェニルエテニル]ベンジルクロリドとの反応によ

元素分析

$C_{14}H_{14}Cl_1N_4O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.75H_2O$ としての計算値 : C, 62.67; H, 5.98; N, 5.48
分析値 : C, 62.65; H, 6.11; N, 5.41

【0193】実施例 15 5

実施例 3 と同様にして、4-ベンジルオキシシンナムア

法で塩酸塩とした。

102

実施例 15 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ビペラジンとの反応により、5-[2-[3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロボキシ]-4-メトキシフェニル]エチル] - 3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

R (δ in $CDCl_3$) : 1.84(2H, quint, $J=7.0$ Hz), 2.00-2.33(2H, m), 2.43(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.53(4H, t, $J=5.0$ Hz), 2.67-2.76(2H, m), 3.15(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.61(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.82(3H, s), 4.69(1H, dd, $J=4.4$ &8.4Hz), 6.62-6.85(6H, m), 7.15(1H, t, $J=8.2$ Hz)。

【0192】実施例 15 3

実施例 1 と同様にして、5-[2-[3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロボキシ]-4-メトキシフェニル]エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-[(E) -2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロボキシ]-4-メトキシフェニル]エチル] - 3-[2-[(E) -2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

40 り、3-[3-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジン-1-イル]プロピル] - 5-[2-[4-メトキシ-3-[4-[(E) -2-フェニルエテニル]ベンジルオキシ]フェニル]エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

ルデヒドと 1-メチルヒダントインとの縮合により、5-[(4-ベンジルオキシシンナミリデン)-1-メチル

ヒダントインを得、続いて実施例 4 と同様にして接触還元に付し、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1-メチルヒダントインを得た。N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)-水から再結晶した。無色プリズム晶。融点 179~180℃。

実施例 156

実施例 15 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1-メチルヒダントインと4-クロロメチル-2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、1-メチル-5-[3-[4-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]オキサゾリルメチル]ヒダントインを得た。クロロホルム-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 154~155℃。

【0194】実施例 157

実施例 107 と同様にして、5-[3-[4-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルビペラジンとの反応により、5-[3-[4-[2-[*(E)*-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 130~131℃。

実施例 158

実施例 107 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルビペラジンとの反応により、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 130~131℃。

元素分析

$C_{14}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 64.25; H, 5.93; N, 7.49

分析値

: C, 64.32; H, 5.92; N, 7.47

【0196】実施例 161

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと2-(2-ベンゾフラニル)-4-クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応によ

元素分析

$C_{14}H_{14}N_2O_2 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 61.87; H, 5.74; N, 7.60

分析値

: C, 61.60; H, 5.79; N, 7.52

実施例 162

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと2-(2-ベンゾチエニル)-4-

50 ピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ in $CDCl_3$) : 1.85(2H, quint, $J=7.0Hz$), 1.95-2.26(2H, m), 2.44(2H, t, $J=6.7Hz$), 2.56(4H, t, $J=4.9Hz$), 2.65-2.76(2H, m), 3.16(4H, t, $J=4.9Hz$), 3.61(2H, t, $J=7.0Hz$), 3.85(3H, s), 4.55(1H, dd, $J=4.4&8.2Hz$), 5.41(2H, s), 6.71-6.93(6H, m), 7.22-7.45(7H, m)。

【0195】実施例 159

実施例 4 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元して、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ in $CDCl_3$) : 1.86(2H, quint, $J=6.8Hz$), 1.96-2.34(2H, m), 2.45(2H, t, $J=6.8Hz$), 2.56(4H, t, $J=5.0Hz$), 2.68-2.77(2H, m), 3.17(4H, t, $J=5.0Hz$), 3.63(2H, t, $J=6.8Hz$), 3.84(3H, s), 4.70(1H, dd, $J=4.4&8.4Hz$), 6.63-6.77(3H, m), 6.82-6.94(3H, m), 7.27(2H, t, $J=8.0Hz$)。

実施例 160

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-(2-ベンゾフラニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

-クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-(2-ベンゾチエニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリ

105

ジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4S \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 60.55; H, 5.62; N, 7.43

分析値

: C, 60.35; H, 5.85; N, 7.30

【0197】実施例 163

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)オキサゾールとの反応によ

元素分析

$C_{11}H_{14}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ としての計算値 : C, 64.50; H, 6.38; N, 7.71

分析値

: C, 64.83; H, 6.12; N, 7.74

実施例 164

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応により、5-[2-[3-[2-

元素分析

$C_{11}H_{14}F_4N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1.0H_2O$ としての計算値 : C, 55.99; H, 5.07; N, 6.87

分析値

: C, 56.11; H, 5.0

4; N, 6.67

【0198】実施例 165

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-[(E)-フェニルエテニル]ベンジルクロリドとの反応により、5-[2-[4

製剤例 1 (1錠当たりの用量)

(1) 実施例 36 の化合物

10.0 mg

(2) 乳糖

60.0 mg

(3) コーンスターク

35.0 mg

(4) ゼラチン

3.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

2.0 mg

実施例 36 の化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターク 35.0 mg の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を問うして顆粒化したのち、40℃で乾燥し、再び篩過した。得られた顆粒を

製剤例 2 (1錠当たりの用量)

(1) 実施例 36 の化合物

10.0 mg

(2) 乳糖

70.0 mg

(3) コーンスターク

50.0 mg

(4) 可溶性デンブン

7.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

3.0 mg

実施例 36 の化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンブンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンブンとして 7.0 mg) で顆粒化したの

50 【0200】

106

9 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5-[2-[3-[2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]-4-メトキシフェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-4-メトキシフェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

-メトキシ-3-[4-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンジルオキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルビペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 138~140℃。

【0199】

10.0 mg
60.0 mg
35.0 mg
3.0 mg
2.0 mg

ステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液による糖衣でコーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

10.0 mg
70.0 mg
50.0 mg
7.0 mg
3.0 mg

ち、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターク 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

【効果】本発明によれば、副作用が少なく、新しい作用
機序に基づく抗癌剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
31/535			31/535	
C07D263/44			C07D263/44	
277/34			277/34	
413/06	241		413/06	241
413/12	241		413/12	241
	271			271
413/14	211		413/14	211
	213			213
	233			233
	241			241
	265			265
	307			307
	333			333
417/06	263		417/06	263
417/12	263		417/12	263
417/14	263		417/14	263
//(C07D413/14				
263:32				
263:44				
307:36)				
(C07D413/14				
263:32				
263:44				
307:79)				
(C07D413/14				
213:16				
263:32				
, 263:44)				
(C07D417/14				
263:32				
277:34)				